

EMA: Zulassung erfolgt für

- **Mirikizumab** (Omvoh, Eli Lilly) bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (s. Notizen Nr. 05/23)
- **RSV-Vakzine** (Arexvy, GSK) zur aktiven Immunisierung zur Prävention von durch das Respiratorische Synzytial-Virus verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege (s. Notizen Nr. 06/23)
- **Ublituximab** (Briumvi, Propharma) bei schubförmiger multipler Sklerose (s. Notizen Nr. 05/23)

CHMP-Meeting-Highlights im Juni 2023

Zulassungsempfehlung für Atogepant (Aquipta, AbbVie): Das Analgetikum, ein Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antagonist, soll zugelassen werden zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens vier Migränetage pro Monat haben.

Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungsempfehlung für Daprodustat (Jesduvroq, GSK): Das oral verfügbare Mittel gegen Anämie soll zugelassen werden zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen unter Hämodialysebehandlung.

Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungserweiterung für COVID-19-mRNA-Impfstoff Tozinameran/Riltozinameran und Tozinameran/Famtozinameran und Tozinameran (nukleosid-modifiziert) (Comirnaty Original/Omicron BA.4–5, BioNTech) *empfohlen*:

- Die Vakzine mit 15/15 µg/Dosiskonzentrat soll zukünftig auch bei Personen ab 12 Jahren angewendet werden können, die zuvor nicht mindestens eine Grundimmunisierung gegen COVID-19 erhalten haben.
- Die Vakzine mit 5/5 µg/Dosiskonzentrat soll zukünftig auch bei Kindern von 5 bis 11 Jahren angewendet werden können, die zuvor nicht mindestens

eine Grundimmunisierung gegen COVID-19 erhalten haben.

- Die Vakzine mit 1,5/1,5 µg/Dosiskonzentrat soll zukünftig auch bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren angewendet werden können zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19.

Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungserweiterung für Eculizumab (Soliris, Alexion) *empfohlen*: Das selektive Immunsuppressivum soll zukünftig bei refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, bei Patienten, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind, bereits ab einem Alter von 6 Jahren indiziert sein. Bisher war die Anwendung in dieser Indikation auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungserweiterung für Empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Der SGLT-2-Inhibitor soll indiziert sein zur Behandlung chronischer Nierenerkrankungen bei Erwachsenen. Bisher ist Empagliflozin indiziert bei Diabetes mellitus Typ 2 und bei Herzinsuffizienz.

Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungserweiterung für Methoxypolyethylenglycol-Epoetin beta (Micera, Roche) *empfohlen*: Die Indikation für das Erythropoetin-Derivat wurde auf pädiatrische Patienten ausgeweitet und soll zukünftig indiziert sein zur Behandlung der symptomatischen Anämie im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren, die von einem anderen Erythropoetin-stimulierenden Mittel umsteigen, nachdem ihr Hämoglobinspiegel mit der vorherigen Therapie stabilisiert wurde.

Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungserweiterung für Nonacog beta pegol (Refixia, Novo Nordisk) *empfohlen*: Das Blutgerinnungsfaktor-Präparat soll zukünftig indiziert sein zur Behandlung und

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.

Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen. Bisher war die Anwendung auf Patienten ab 12 Jahre begrenzt. Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungserweiterung für Sacituzumab Govitecan (Trodelvy, Gilead Sciences Ireland) *empfohlen*: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat soll zukünftig auch als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs indiziert sein, die eine endokrine Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Bisher zugelassen ist das Konjugat bereits bei dreifach negativem Brustkrebs im metastasierten Stadium. Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungserweiterung für Tremelimumab (Imjudo, AstraZeneca) *empfohlen*: Der Checkpoint-Inhibitor soll zukünftig auch angewendet werden können in Kombination mit Durvalumab und Platin-basierter Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. Bisher wird der monoklonale Antikörper bereits in der Erstlinientherapie bei hepatozellulärem Karzinom angewendet. Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Zulassungserweiterung für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf, Servier) *empfohlen*: Das orale Zytostatikum soll zukünftig auch indiziert sein in Kombination mit Bevacizumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor zwei Behandlungsschemata erhalten haben, darunter Chemotherapien auf Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-Basis, sowie gegen VEGF und/oder EGFR gerichtete Therapien. Bisher war das Zytostatikum bei kolorektalem Karzinom ausschließlich als Monotherapie indiziert, außerdem als Monotherapie bei metastasiertem Magenkarzinom. Mitteilung der EMA vom 23.6.2023

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Buprenorphin zur subkutanen Anwendung (Brixadi, Braeburn): Das Buprenorphin-Präparat wurde zugelassen zur Substitutionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Opioidabhängigkeit. Dabei sollen zwei Formulierungen des halbsynthetisch hergestellten Opioids zur Verfügung stehen, eine für die wöchentliche Verabreichung und eine für die Injektion einmal im Monat. Mitteilung der FDA vom 23.5.2023

Zulassung für Gentherapie bei Duchenne-Muskeldystrophie (Elevidys, Sarepta Therapeutics): Die Gentherapie wurde zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis 5 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD), mit einer bestätigten Mutation im DMD-Gen, die keine Vorerkrankung haben, die diese Therapie ausschließt. Elevidys wurde im Rahmen eines „Accelerated Approval“-Verfahrens zugelassen. Mitteilung der FDA vom 22.6.2023

Zulassung für Gentherapie bei seltener Hautkrankheit (Vyjuvek, Krystal Biotech): Die Gentherapie wurde zugelassen für die Behandlung von Wunden bei Patienten ab 6 Monaten mit dystrophischer Epidermolysis bullosa mit Mutationen im Gen der Kollagen-Typ-VII-Alpha-1-Kette (COL7A1). Mitteilung der FDA vom 19.5.2023

Zulassung für Nalmefenhydrochlorid-Nasenspray (Opvee, Opiant Pharmaceuticals): Der Opioidrezeptorantagonist in Form eines Nasensprays wurde zugelassen zur Notfallbehandlung bekannter oder vermuteter Opioidüberdosierungen bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren. Das Nasenspray soll als OTC-Arzneimittel verfügbar sein. Mitteilung der FDA vom 22.5.2023

Zulassung für Sulbactam und Durlobactam zur Injektion (Xacduro, Entasis Therapeutics): Das kombinierte Antibiotikum

wurde zugelassen zur Behandlung von Patienten ab 18 Jahren mit im Krankenhaus erworbener bakterieller Pneumonie (HABP) und beatmungsassoziierter bakterieller Pneumonie (VABP), verursacht durch Bakterien aus dem Acinetobacter baumannii-Calcoaceticus-Komplex. Die FDA hat Xacduro „Fast Track“-„Qualified Infectious Disease Product“- und „Priority Review“-Status verliehen. Mitteilung der FDA vom 23.5.2023

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Crizanlizumab (Adakveo, Novartis) wegen Widerruf der EU-Zulassung aufgrund fehlender therapeutischer Wirksamkeit:

- Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung mit vaso-okklusiven Krisen (VOC) wurde der klinische Nutzen von Crizanlizumab in einer Phase-III-Studie (STAND) nicht bestätigt.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Crizanlizumab ist nicht mehr positiv und die Marktzulassung in der EU wird widerrufen.
- Es sollen keine neuen Patienten mit Crizanlizumab in der EU behandelt werden. Verordnende Ärzte sollen Patienten, die gegenwärtig mit Crizanlizumab behandelt werden, informieren und alternative Behandlungsoptionen mit ihnen besprechen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 23 vom 15.6.2023

Rote-Hand-Brief zu Cyclophosphamid beta 500 mg/ml, 1000 mg/2 ml, 2000 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Das Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist eine alkoholische Lösung, die pro Milliliter 0,65 ml entsprechend 513,5 mg wasserfreies Ethanol enthält:

- Die Anwendung ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen. Das Produkt sollte nur bei Erwachsenen angewendet werden.

- Das Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Einnahme von Ethanol würde eine zusätzliche Toxizität gegenüber den teratogenen Wirkungen von Cyclophosphamid darstellen.
- Bei Asiaten mit mutiertem ALDH2-Genotyp sollte es nicht angewendet werden, da diese ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen haben können wie Gesichtsrötung, Übelkeit und Erbrechen. Bei diesen Patienten wurde kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen.

Es sind alternative ethanolfreie Cyclophosphamid-Produkte verfügbar. Cyclophosphamid ist angezeigt zur Behandlung verschiedener Krebsarten und zur Behandlung bestimmter Autoimmunerkrankungen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 21 vom 1.6.2023

Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten **Fluorchinolone-haltigen Arzneimitteln** als Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen zu Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin: Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone-haltige Antibiotika sind mit sehr seltenen schwerwiegenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen assoziiert. Daher wurde im Jahr 2019 die Anwendung eingeschränkt (vgl. Drug Safety Mail 2019–17).

In einer aktuellen, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur finanzierten Studie wurden Verschreibungsraten für Fluorchinolone in sechs europäischen Ländern einschließlich Deutschland analysiert. Demnach werden Fluorchinolone möglicherweise weiterhin außerhalb der zugelassenen Indikationen angewendet.

Diese Arzneimittel sollten nur in den zugelassenen Indikationen (viele davon beschränkt auf die Behandlung der letzten Wahl) und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verschrieben werden. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 22 vom 7.6.2023

Rote-Hand-Brief zu **Pralsetinib** (Gavreto, Roche): Im Zusammenhang mit Pralse-

tinib wurde über Fälle von Tuberkulose (meist extrapulmonal) berichtet.

- Vor Beginn der Behandlung mit Pralsetinib sollten Patienten auf aktive und inaktive („latente“) Tuberkulose untersucht werden.
- Wenn eine aktive oder inaktive Tuberkulose besteht, sollte vor Beginn der Behandlung mit Pralsetinib eine antimykobakterielle Standardtherapie eingeleitet werden.
- Die gleichzeitige Behandlung von Pralsetinib und starken CYP3A4-Induktoren (darunter Rifabutin und Rifampicin) ist zu vermeiden, da dadurch die Plasmakonzentration von Pralsetinib gesenkt und dessen Wirksamkeit verringert werden kann.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 24 vom 16.6.2023

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

Neubewertung nach Fristablauf ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Abemaciclib** (Verzenio, Lilly) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie: Es besteht *ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen* von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol.

Mitteilung des G-BA vom 15.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Bictogravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid** (Biktarvy, Gilead) bei dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV1) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg. Bei dem

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/>]

HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein: *„Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, unabhängig davon, ob es eine Vortherapie gab und welche Altersgruppe betrachtet wurde.“*

Mitteilung des G-BA vom 15.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Latanoprost/Netarsudil** (Roclanda, Santen) zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt: *Ein Zusatznutzen im Vergleich mit einer Kombinationstherapie aus Betablocker plus Prostaglandinanalogen oder Prostanamid als freie oder fixe Kombination ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 15.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Maribavir** (Livtency, Takeda) zur Behandlung einer Cytomegalievirus (CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder

einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben:
Maribavir ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Für das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
Mitteilung des G-BA vom 1.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Olopatadin/Mometason (Ryaltris, Berlin-Chemie) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis: Ein *Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem intranasalen Glucocorticoid in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum ist *nicht belegt*.
Mitteilung des G-BA vom 1.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Risankizumab (Skyrizi, AbbVie) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen“: Zweckmäßige Vergleichstherapien sind ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder ein Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab):

- Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben, ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
- Bei Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
Mitteilung des G-BA vom 15.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Sutimlimab (Enjaymo, Sanofi-Aventis) zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit: Sutimlimab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Für das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
Mitteilung des G-BA vom 15.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Zanubrutinib (Brukinsa, BeiGene) bei dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben“: Ein *Zusatznutzen ist nicht belegt*.
Mitteilung des G-BA vom 15.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Zanubrutinib (Brukinsa, BeiGene) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)“:

- Bei Patienten, die weder einen Inhibitor der Bruton's Tyrosinkinase (BTK) noch von B-cell lymphoma 2 (BCL2) erhalten haben, besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*.
- Bei Patienten nach Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
Mitteilungen des G-BA vom 15.6.2023

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Zanubrutinib (Brukinsa, BeiGene) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit *nicht vorbehandelter* CLL“:

- Bei Patienten ohne genetische Risikofaktoren, die *nicht* für eine Therapie mit FCR (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab) geeignet sind, besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
- Bei Patienten ohne genetische Risikofaktoren, für eine Therapie mit FCR geeignet sind, sowie Erwachsenen mit genetischen Risikofaktoren ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
Mitteilungen des G-BA vom 15.6.2023

Bettina Christine Martini, Legau