

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Avalglucosidase alfa** (Nexviadyme, Sanofi Genzyme) zur Enzymersatztherapie bei Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase, s. Notizen Nr. 7/2021)
- **Birkenrindenextrakt** (Filsuvez Gel, Amryt Pharmaceuticals) zur Behandlung von oberflächlichen Wunden bei Epidermolysis bullosa (s. Notizen Nr. 6/2022)
- **Eladocagen exuparvovec** (Upstaza, PTC Therapeutics) bei einem Mangel von aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) (s. Notizen Nr. 7/2022)
- **Lonafarnib** (Zokinvy, EigerBio) bei Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie
- **Olipudase alfa** (Xenpozyme, Sanofi Genzyme) als Enzymersatztherapie bei Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD, s. Notizen Nr. 7/2022)

Zulassungsempfehlung für Faricimab (Vabysmo, Roche): Der bispezifische Antikörper, der sowohl Angiopoetin 2 als auch VEGF-A neutralisiert, soll indiziert sein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration (nAMD) und
- Sehbehinderung durch diabetisches Makulaödem (DME)

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungsempfehlung für Fosdenopterin (Nulibry, Comharsa Life Sciences): Fosdenopterin dient als Substratersatz bei Patienten mit der extrem seltenen neurodegenerativen Erkrankung Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A. Fosdenopterin ist für diese Patienten eine exogene Quelle für zyklisches Pyranopterinmonophosphat (cPMP), das über einen Zwischenschritt zu Molybdän-Cofaktor synthetisiert wird. Fosdenopterin wird als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungsempfehlung für die Kombination **Relatimab/Nivolumab** (Opdualag, BMS): Die Kombination der beiden monoklonalen Antikörper Nivolumab, einem Anti-PD-1-Antikörper, und Relatimab, einem Lymphozytenaktivierungs-Gen-3-Inhibitor (Anti-LAG-3), soll angewendet werden in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer PD-L1-Expression in den Tumorzellen von < 1 %.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungsempfehlung für Teclistamab (Tecvayli, Janssen-Cilag): Der bispezifische Antikörper ist gegen den auf der Oberfläche von T-Zellen exprimierten CD3-Rezeptor und das B-Zellreifungsantigen (BCMA) gerichtet und soll bei Zulassung indiziert sein als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorherige Therapien erhalten haben, darunter ein immunmodulatorisches Mittel, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die eine Krankheitsprogression unter der letzten Therapie gezeigt haben.

Tecvayli wurde durch das PRlority Medicines (PRIME)-Programm der EMA unterstützt, das frühzeitige und verbesserte wissenschaftliche und regulatorische Unterstützung für Arzneimittel bietet, die ein besonderes Potenzial haben, um den medizinischen Bedarf von Patienten zu decken.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungsempfehlung für Tezepelumab (Tezspire, AstraZeneca): Der humane monoklonale Antikörper (IgG2 Lambda), der gegen thymisches stromales Lymphopoetin (TSLP) gerichtet ist, soll zugelassen werden als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, die trotz hochdosierter inhalativer Glucocorticoide in Kombination mit einem anderen Arzneimittel zur Erhal-

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.

tungstherapie unzureichend kontrolliert werden können.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungsempfehlung für Tirzepatid (Mounjaro, Eli Lilly): Das subkutan zu applizierende Antidiabetikum ist ein dualer Rezeptoragonist des Glucose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) und des Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) und soll bei Zulassung indiziert sein zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungsempfehlung für Voclosporin (Lupkynis, Otsuka): Der Calcineurin-Inhibitor soll nach Zulassung indiziert sein in Kombination mit Mycophenolatmofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis, einer durch systemischen Lupus erythematoses verursachten Glomerulonephritis, der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungsempfehlung für Vutrisiran (Amvuttra, Alnylam): Das RNA-Arzneimittel soll angewendet werden zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2. Die Gabe erfolgt subkutan alle drei Monate. Die erbliche, autosomal-dominante Erkrankung wird durch eine Mutation im TTR-Gen ausgelöst und ist eine seltene Erkrankung, somit ist Vutrisiran als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungserweiterung für Brexcabtagen Autoleuvel (Tecartus, Kite Pharma) *empfohlen*: Die Gen-Therapie mit autologen anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen soll zukünftig auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer akuter

lymphoblastischer Leukämie (ALL) der B-Vorläuferzellen indiziert sein. Bisher wird diese CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom angewendet.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungserweiterung für Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-*alafenamid* (Genvoya, Gilead) *empfohlen*: Das kombinierte Virustatikum soll zukünftig auch indiziert sein zur Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg. Bisher war die Anwendung bei Patienten ab 6 Jahren möglich.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungserweiterung für Pocken-/Affenpockenimpfstoff (Imvanex, Bavarian Nordic) *empfohlen*: Der Impfstoff zum Schutz vor Pocken bei Erwachsenen enthält eine abgeschwächte Form des Vacciniavirus, (modifiziertes Vacciniavirus Ankara), das mit dem Pockenvirus verwandt ist. Die Pocken wurden 1980 offiziell für ausgerottet erklärt, wobei der letzte bekannte Fall der Krankheit 1977 auftrat. Dieser Impfstoff wird verwendet, wenn es gemäß den offiziellen Empfehlungen als notwendig erachtet wird, sich vor Pocken zu schützen. Der CHMP hat empfohlen, die Indikation des Pockenimpfstoffs Imvanex auf den Schutz von Erwachsenen vor der Affenpockenkrankheit auszuweiten.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungserweiterung für Ravulizumab (Ultomiris, Alexion) *empfohlen*: Das selektive Immunsuppressivum soll zukünftig auch indiziert sein als Zusatztherapie zur Standardtherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind. Bisherige Indikationen sind paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie und atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungserweiterung für Selpercatinib (Retsevmo, Eli Lilly) *empfohlen*: Zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit

fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom kann Selpercatinib als Monotherapie angewendet werden. Die Beschränkung auf Patienten, „die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen“, entfällt.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Zulassungserweiterung für Setmelanotid (Imcivree, Rhythm) *empfohlen*: Das Peptidmimetikum soll zukünftig auch indiziert sein zur Behandlung von Fettleibigkeit und zur Kontrolle des Hungers im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). Bisher lautete die Indikation: bei Adipositas und zur Kontrolle des Hungers bei Funktionsverlust des biallelischen Pro-Opiomelanocortin (POMC) einschließlich PCSK1-Mangel oder Mangel an biallelischem Leptinrezeptor (LEPR) bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2022

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Infusionslösungen: Ruhen der Zulassung wegen fortgesetzter Verwendung in kontraindizierten Patientengruppen mit erhöhtem Risiko eines ernsthaften Schadens.

Deutschland wird die Anordnung der EU zum Ruhen der Zulassung zum 24. November 2023 umsetzen. Werden HES-haltige Infusionslösungen während der Übergangsfrist bis zum voraussichtlichen Ruhen der Zulassung am 24. November 2023 angewendet, soll dies ausschließlich in den zugelassenen Indikationen und gemäß den Inhalten der verpflichtenden Schulungen erfolgen.

HES-haltige Infusionslösungen sind kolloidale Volumenersatzmittel und werden angewendet zur Behandlung von Hypovolämie bei akutem Blutverlust, wenn Kristalloide allein als nicht ausreichend angesehen werden. Wegen eines erhöhten Risikos von Nierenschäden und Mortalität

bei Sepsis und kritischen Erkrankungen wurde 2013 die Anwendung eingeschränkt. Im Jahr 2018 wurden weitere risikomindernde Maßnahmen eingeführt, z. B. ein Programm mit kontrolliertem Zugang. Dennoch zeigte eine aktuelle Arzneimittelanwendungsstudie in der EU, dass die Produktinformationen einschließlich der Kontraindikationen weiterhin in hohem Maße nicht beachtet werden. Daher wurde das vorläufige Ruhen der Zulassungen HES-haltiger Infusionslösungen angeordnet.

In Deutschland wird die Anordnung des Ruhens der Zulassung für einen Zeitraum von 18 Monaten aufgeschoben, da der Anteil des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs hier gering war und somit nicht von einer unmittelbaren Patientengefährdung durch weiter verfügbare HES-haltige Infusionslösungen auszugehen ist. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 30 vom 1.7.2022

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

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Abrocitinib** (Cibinco, Pfizer) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen: Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dupilumab ggf. in Kombination mit topischen Glucocorticoiden und/oder topischen Calcineurin-inhibitoren (siehe S. 384).* Mitteilung des G-BA vom 7.7.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Amivantamab** (Rybrent, Janssen) als Monotherapie bei fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer Platin-basierten Therapie: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**, unabhängig davon, ob bei den*

Patienten eine weitere Chemotherapie indiziert ist oder nicht. Mitteilung des G-BA vom 7.7.2022

*Bewertung (nach Überschreiten der 50-Mio.-Euro-Grenze für Orphan-drugs) ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Burosumab** (Crysvita, Kyowa Kirin) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie:*

- Erwachsene: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung: *Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.***

Mitteilung des G-BA vom 21.7.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Calcifediol** (Royaldee, Vifor Fresenius Medical) zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 oder 4 und Vitamin-D-Mangel: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.***

Mitteilung des G-BA vom 21.7.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Duvelisib** (Copiktra, Secura Bio Limited) in zwei Indikationen:*

- Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei vorherigen Therapien: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 21.7.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Isofluran** (Sedaconda, Sedaconda Medical) zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.***

Mitteilung des G-BA vom 21.7.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Lenvatinib** (Kisplyx, Eisai) und **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) in Kombination bei zwei neuen Anwendungsgebieten:*

- „Als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*, unabhängig davon, ob die Patienten ein günstiges, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil haben.
- „Zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt“: *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

Mitteilung des G-BA vom 7.7.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Remdesivir** (Veklury, Gilead) beim neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“: Gegenüber einer „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“, die als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird, besteht ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.***

Mitteilung des G-BA vom 7.7.2022

*Beschluss zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis und Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu **Risdiplam** (Evrysdi, Roche) zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des **SMN2**-Gens.*

Mitteilung des G-BA vom 21.7.2022

Bettina Christine Martini, Legau