

## Europäische Zulassung erfolgt für

- **Maribavir** (Livtency, Takeda) bei Cytomegalovirus(CMV)-Infektionen und/oder Erkrankungen nach Stammzell- oder einer anderen Organtransplantation (s. Notizen Nr. 11/2022)
- **Mitapivat** (Pyrukynd, Agios Netherlands) zur Behandlung von Pyruvatkinase-Mangel (s. Notizen Nr. 11/2022)
- **Nirsevimab** (Beyfortus, AstraZeneca) zur Prävention von Infektionen mit dem respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison (s. Notizen Nr. 11/2022)
- **Sutimlimab** (Enjaymo, Genzyme) bei hämolytischer Anämie bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (s. Notizen Nr. 11/2022)
- **COVID-19-Auffrischimpfstoff** (Vidprevtyn Beta, Sanofi Pasteur) für Personen ab 18 Jahren als Auffrischimpfung, die bereits einen mRNA- oder adeno-viralen Vektor-COVID-19-Impfstoff erhalten haben

## CHMP-Meeting-Highlights im November 2022

**Zulassungserweiterung für Aflibercept** (Eylea, Bayer AG) *empfohlen*: Das antivasculäre Mittel zur intravitrealen Injektion soll zukünftig auch für Frühgeborene zugelassen werden zur Anwendung bei Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) mit Zone I (Stadium 1+, 2+, 3 oder 3+), Zone II (Stadium 2+ oder 3+) oder aggressiver posterior ROP (AP-ROP).  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

**Zulassungserweiterung für Baloxavir marboxil** (Xofluza, Roche) *empfohlen*: Das Grippemittel kann zukünftig bei Patienten ab einem Alter von einem Jahr angewendet werden, sowohl zur Behandlung der unkomplizierten Influenza als auch zur Postexposition prophylaxe. In Deutschland ist das Präparat jedoch nicht mehr im Handel.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

**Zulassungserweiterung für Clopidogrel/Acetylsalicylsäure, Clopidogrel** (DuoPlavin bzw. Plavix bzw. Iscover, alle Sanofi-Aventis) *empfohlen*: Die bestehenden Indikationen sollen so geändert werden, dass auch die Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI), die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, zum Einsatzgebiet gehört.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

**Zulassungserweiterung für Dupilumab** (Dupixent, Sanofi-Aventis) *empfohlen*: Der Interleukin-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (Hautkrankheit mit juckenden Hautknötchen), die für eine systemische Therapie geeignet sind. Bisher wird der monoklonale Antikörper bei atopischer Dermatitis, Asthma bronchiale und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolyposis angewendet.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

**Zulassungserweiterung für Durvalumab** (Imfinzi, AstraZeneca) *empfohlen*: Der PD-L1-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem Gallengangskarzinom (BTC).  
Bisher wird das Immuntherapeutikum bei Lungenkrebs (NSCLC und ES-SCLC) angewendet.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

**Zulassungserweiterung für humanes Protein C** (Ceprotin, Takeda Manufacturing) *empfohlen*: Die Indikation gemäß Zulassung lautet zukünftig: Ceprotin ist indiziert zur Prophylaxe und Behandlung von Purpura fulminans, Cumarin-induzierter Hautnekrose und venösen thrombotischen Ereignissen bei Patienten mit schwerem angeborenem Protein-C-Mangel.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

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)

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 Olaparib** (Lynparza, AstraZeneca) *empfohlen*: Der PARP-Inhibitor soll zukünftig bei Pros-

tatakarzinom auch in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, angewendet werden können. Beim Prostatakarzinom war der PARP-Hemmer bisher nur als Monotherapie indiziert. Außerdem wird Olaparib bereits bei Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Pankreaskarzinom angewendet. Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

**Zulassungserweiterung für Tozinameran** (Comirnaty, BioNTech) *empfohlen*: Der Impfstoff kann zukünftig auch als Auffrischimpfung bei Kindern ab 5 Jahren angewendet werden. Die Indikation lautet: Comirnaty ist indiziert zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19, verursacht durch SARS-CoV-2, bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren, die zuvor mindestens eine Grundimmunisierung gegen COVID-19 erhalten haben. Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

**Zulassungserweiterung für Trastuzumab Deruxtecan** (Enhertu, Daiichi Sankyo) *empfohlen*: Das gegen HER2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat soll zukünftig auch als Monotherapie indiziert sein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Überganges (GEJ), die zuvor eine auf Trastuzumab basierende Behandlung erhalten haben. Bisher wird das Konjugat bei inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs angewendet. Mitteilung der EMA vom 15.11.2022

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Etranacogen Dezaparovvec** (Hemgenix, CSL Behring LLC): Die auf Virusvektoren basierende Gentherapie ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Fak-

tor-IX-Mangel), die derzeit zur Prophylaxe eine Faktor-IX-Therapie erhalten oder die in der Vergangenheit lebensbedrohliche Blutungen oder wiederholt schwere spontane Blutungen erlitten haben. Die Therapie wurde mit „Priority Review“-„Orphan“- und „Breakthrough Therapy“-Status ausgezeichnet. Mitteilung der FDA vom 22.11.2022

**Zulassung für Teplizumab** (Tzield, Provention Bio): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen, um das Einsetzen von Typ-1-Diabetes im Stadium 3 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren, die derzeit an Typ-1-Diabetes im Stadium 2 leiden, zu verzögern. Teplizumab wird als intravenöse Infusion einmal täglich an 14 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Das Arzneimittel wurde in den USA in dieser Indikation mit „Priority Review“ und „Breakthrough Therapy“-Status ausgezeichnet. Mitteilung der FDA vom 17.11.2022

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Information zur bivalenten COVID-19-Auffrischimpfung mit dem Moderna-Impfstoff** (Spikevax bivalent Auffrischung[s]-[Booster-]Impfstoff, Moderna): Der Zulassungsinhaber informiert über Fälle versehentlicher Unterdosierungen der bivalenten Spikevax-Auffrischung-(Booster-)Impfstoffe (blaue Kappe: Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4–5).

- Meist lag eine Verwechslung der Dosis vor, da die Auffrischungsdosis für den ursprünglichen monovalenten Spikevax-Impfstoff (rote Kappe) 0,25 ml (50 µg) betrug.
  - Die korrekte Dosierung für die bivalenten Spikevax-Auffrischungsimpfstoffe (blaue Kappe) beträgt 0,5 ml (50 µg).
- AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 47 vom 16.11.2022

**Rote-Hand-Brief zu Chlormadinon- und Nomegestrol-haltigen Arzneimitteln**

wegen Meningeomrisiko (in *niedriger Dosierung* in verschiedenen Kontrazeptiva enthalten, keine hochdosierten Präparate in Deutschland zugelassen):

Nach Anwendung von Chlormadinon oder Nomegestrol ist das Risiko für die Entwicklung von Meningeomen (einzeln oder multipel) erhöht. Das Risiko steigt mit der kumulativen Dosis.

- Bei bestehendem Meningeom oder Meningeom in der Vorgeschichte sind Chlormadinon- oder Nomegestrol-haltige Arzneimittel kontraindiziert.
- Wird während der Behandlung mit Chlormadinon oder Nomegestrol ein Meningeom diagnostiziert, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.
- Patientinnen sollten in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis auf Meningeome überwacht werden.

In zwei Kohortenstudien, die auf Daten der französischen Krankenkasse basieren, wurde ein dosisabhängiger, kumulativer Zusammenhang zwischen Chlormadinon oder Nomegestrol und Meningeomen festgestellt. Hochdosierte Chlormadinon- oder Nomegestrol-haltige Arzneimittel sollten daher nur angewendet werden, wenn alternative Maßnahmen als ungeeignet eingeschätzt werden. Die Anwendung sollte in der niedrigsten wirksamen Dosierung und so kurz wie möglich erfolgen.

In Deutschland sind nur niedrigdosierte Chlormadinon- oder Nomegestrol-haltige Arzneimittel zugelassen. *Niedrigdosierte* Chlormadinon oder Nomegestrol in Kombination mit einem Estrogen sind als hormonelle Verhütungsmittel zugelassen. Niedrigdosierte Chlormadinon wird bei weiteren verschiedenen gynäkologischen Indikationen angewendet.

Im Zusammenhang mit *niedrigdosierten* Chlormadinon- oder Nomegestrol-haltigen Arzneimitteln wurden keine neuen Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Meningeomrisikos festgestellt. Da das Risiko jedoch mit zunehmender kumulativer Dosis ansteigt, gelten die Maßnahmen auch für niedrigdosierte Arzneimittel.

Meningeome sind seltene, meist gutartige Tumoren der Meningen. Die Symptome können unspezifisch sein und umfassen beispielsweise Sehveränderungen, Hörstörungen, Geruchsverlust, Kopfschmerzen und Krampfanfälle.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 45 vom 9.11.2022

*Rote-Hand-Brief zu Crizotinib* (Xalkori, Pfizer) wegen Sehstörungen, einschließlich des Risikos eines schweren Verlusts des Sehvermögens, Überwachungsbedarf bei pädiatrischen Patienten:

Sehstörungen sind ein bekanntes Risiko von Crizotinib und wurden in klinischen Studien auch bei Kindern berichtet.

- Da pädiatrische Patienten Veränderungen der Sehkraft möglicherweise nicht spontan berichten oder bemerken, sollten Patienten und Betreuungspersonen über die Symptome von Sehstörungen und das Risiko eines Sehverlustes informiert werden. Beim Auftreten z. B. von Lichtblitzen, verschwommenem Sehen oder Lichtempfindlichkeit sollte der behandelnde Arzt kontaktiert werden.
- Bei pädiatrischen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Crizotinib eine ophthalmologische Basisuntersuchung durchgeführt werden, mit Nachuntersuchungen innerhalb eines Monats, danach alle drei Monate sowie bei Auftreten neuer visueller Symptome.
- Bei pädiatrischen Patienten sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, wenn Sehstörungen von Grad 2 auftreten. Bei Augenerkrankungen von Grad 3 oder 4 sollte Crizotinib dauerhaft abgesetzt werden, sofern keine andere Ursache festgestellt wird.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 46 vom 11.11.2022

*Rote-Hand-Brief zu Ibrutinib* (Imbruvica, Janssen-Cilag): Neue Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Empfehlungen zu Dosisanpassungen aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiale Ereignisse (Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz): Fortgeschrittenes Alter, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Score von

≥ 2 sowie kardiale Begleiterkrankungen sind Risikofaktoren für kardiale Ereignisse einschließlich plötzlicher, tödlicher Ereignisse.

- Vor Behandlungsbeginn sollten kardiale Vorerkrankungen erfragt und die Herzfunktion beurteilt werden.
- Wenn Risikofaktoren für kardiale Ereignisse bestehen, sind Nutzen und Risiken vor Beginn der Behandlung mit Ibrutinib abzuwägen.
- Während der Behandlung sollte auf Anzeichen einer verschlechterten Herzfunktion geachtet werden. Bei Verschlechterung der Herzfunktion sollten Patienten klinisch betreut werden.
- Wenn eine Herzinsuffizienz vom Common Toxicity Criteria (CTC) Grad 2 oder Herzrhythmusstörungen vom CTC Grad 3 neu auftreten oder sich verschlechtern, sollte die Behandlung mit Ibrutinib unterbrochen werden. Diese kann gemäß den neuen Empfehlungen zur Dosisanpassung wieder aufgenommen werden (siehe Rote-Hand-Brief).

Ibrutinib wird in verschiedenen Situationen angewendet zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms, der chronischen lymphatischen Leukämie und des Morbus Waldenström.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 44 vom 3.11.2022

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

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Sotrovimab* (Xevudy, GSK) zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben:

- Erwachsene mit Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab

### 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/>]

eine deutlich reduzierte oder *keine* ausreichende Wirksamkeit aufweist: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

- Erwachsene mit Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist: *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*
- Jugendliche Patienten: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 3.11.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Voxelotor* (Oxbryta, Global Blood Therapeutics Germany GmbH) zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid bei Patienten ab 12 Jahren: Voxelotor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der 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 3.11.2022

Bettina Christine Martini, Legau