

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Casirivimab/Imdevimab** (Ronapreve, Roche) zur Behandlung und zur Vorbeugung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren
- **Diroximelfumarat** (Vumerity, Biogen) bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose (s. Notizen Nr. 11/21)
- **Regdanvimab** (Regkirona, Celltrion) zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen

Zulassungsempfehlung für Avacopan (Tavneos, Vifor Fresenius Medical): Avacopan ist ein selektiver Antagonist des menschlichen Komplement-5a (C5a)-Rezeptors und soll in Kombination mit einer Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) indiziert sein. Avacopan ist als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungsempfehlung und Zulassung für Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve, Roche):

Die therapeutische Indikation für die monoklonale Antikörperkombination lautet

- Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben. Die Infusion soll innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der Symptome appliziert werden.
- Prävention von COVID-19 bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Wenn eine Prophylaxe nach einem Kontakt mit einer infizierten Person durchgeführt werden soll, soll die Infusion möglichst bald nach dem Kontaktzeitpunkt gegeben werden. Ist eine Prophylaxe ohne ent-

sprechenden Kontakt gewünscht, soll die Anwendung zunächst in der gleichen Dosis erfolgen und dann in halber Dosierung alle vier Wochen wiederholt werden bis keine Prophylaxe mehr erforderlich ist.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungsempfehlung für Eptinezumab (Vypti, Lundbeck): Eptinezumab ist ein analgetisch wirksamer Antikörper, der die Aktivierung der CGRP-Rezeptoren verhindert. Es soll bei Zulassung eingesetzt werden zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen, die mindestens vier Migränetage pro Monat haben.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungsempfehlung für Glucarpidase (Voraxaze, Serb): Das Antidot soll bei Zulassung indiziert sein, um toxische Plasmakonzentration von Methotrexat (MTX) bei Erwachsenen und Kindern (im Alter von 28 Tagen und älter) mit verzögerter MTX-Elimination oder bei Gefahr einer Toxizität zu reduzieren, indem es MTX in seine inaktiven Metaboliten DAMPA (2,4-Diamino-10-Methylpteroinsäure) und Glutamat umwandelt.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungsempfehlung für Inebilizumab (Uplizna, Viela Bio): Das Immunsuppressivum soll bei Zulassung indiziert sein als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungsempfehlung für Lonapegsomatropin (Lonapegsomatropin, Ascendis Pharma): Das lang wirksame, einmal wöchentlich zu verabreichende pegylierte Somatotropin soll zugelassen werden zur Behandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren mit unzureichender endogener Wachstumshormonsekretion.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

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.

Zulassungsempfehlung und Zulassung für Regdanvimab (Regkirona, Celltrion): Der monoklonale Antikörper ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen,

an COVID-19 erkrankten Patienten, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen, aber ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben. Die Therapie soll innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der Symptome begonnen werden.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungsempfehlung für Semaglutid (Wegovy, Novo Nordisk): Das Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Analogon soll bei Zulassung indiziert sein als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität zur Gewichtsreduktion und Gewichtserhaltung bei Erwachsenen mit einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 kg/m² oder mehr (Adipositas) oder zwischen 27 und 30 kg/m² (Übergewicht) bei Vorliegen mindestens einer gewichtsbezogenen Komorbidität wie Dysglykämie (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2), Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Unter dem Namen Ozempic ist Semaglutid bereits zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungsempfehlung für Sotorasib (Lumykras, Amgen): Der KRASG12C-Inhibitor soll bei Zulassung indiziert sein als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium mit KRASG12C-Mutation, wenn nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungsempfehlung für Tecovirimat (Tecovirimat SIGA, SIGA Technologies): Tecovirimat soll angezeigt sein zur Behandlung von Pocken, Affenpocken und Kuhpocken bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg, außerdem zur Behandlung von Komplikationen aufgrund einer Replikation des Vacciniavirus nach einer Pockenimpfung bei Erwachsenen und

Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungserweiterung für tetravalente Dengue-Vakzine (Dengvaxia, Sanofi Pasteur) *empfohlen*: Dengvaxia soll zukünftig indiziert sein zur Vorbeugung von Dengue-Erkrankungen, die durch die Dengue-Virus-Serotypen 1, 2, 3 und 4 verursacht werden, bei Personen im Alter von 6 (bisher 9) bis 45 Jahren, bei denen ein Test eine frühere Dengue-Infektion bestätigt. Bisher war die Voraussetzung, dass die Person in einem Endemiegebiet lebt.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungserweiterung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio, Vertex Pharmaceuticals) und **Ivacaftor** (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals) *empfohlen*: Die Kombinationstherapie soll zur Behandlung von Mukoviszidose bei Patienten ab 6 Jahren (bisher ab 12 Jahren) eingesetzt werden können, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Gen aufweisen.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungserweiterung für Posaconazol (Noxafil, MSD) *empfohlen*: Die magensaftresistenten Tabletten und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind indiziert für die Behandlung der folgenden Pilzinfektionen bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Gewicht von mehr als 40 kg und bei Erwachsenen. Invasive Aspergillose bei Patienten mit einer Erkrankung, die gegenüber Amphotericin B oder Itraconazol refraktär ist, oder bei Patienten, die diese Arzneimittel nicht vertragen.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Zulassungserweiterung für Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa, Gilead) *empfohlen*: Zukünftig soll das Mittel zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus bei Patienten ab 3 Jahren statt wie bisher ab 6 Jahren empfohlen werden.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2021

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Roppeginterferon alfa-2b (Besremi, PharmaEssentia): Das pegylierte Interferon-alfa-Produkt wurde zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Polyzythämia vera, einer chronisch myeloproliferativen Neoplasie, bei der es zu einer abnormen Erythrozyten-Vermehrung kommt. Besremi hat für diese Indikation einen Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der FDA vom 12.11.2021

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Brolocizumab (Beovu, Novartis) aufgrund aktualisierter Empfehlungen zur Verringerung des bekannten Risikos einer intraokularen Entzündung einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss, die zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mit Brolocizumab auftreten können, jedoch häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet wurden. Retinale Vaskulitis und retinaler Gefäßverschluss sind immunvermittelte Ereignisse. Bei Patienten mit Anti-Brolocizumab-Antikörpern wurden mehr intraokulare Entzündungen beobachtet.

- Im Fall einer intraokularen Entzündung, einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss, soll diese umgehend behandelt und Brolocizumab abgesetzt werden.
- Während der Erhaltungsphase (nach den ersten drei Dosen) soll das Verabreichungsintervall mindestens acht Wochen betragen.
- Bei Patienten mit intraokularer Entzündung und/oder retinalem Gefäßverschluss im Jahr vor der Behandlung mit Brolocizumab ist das Risiko für retinale Vaskulitis und/oder retinalen Gefäßverschluss unter der Behandlung erhöht. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.
- Weibliches Geschlecht wurde als zusätzlicher Risikofaktor identifiziert und

eine höhere Inzidenz bei Patienten japanischer Abstammung beobachtet.

- Patienten sollten über frühe Anzeichen aufgeklärt und angewiesen werden, ggf. unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 62 vom 5.11.2021

Rote-Hand-Brief zu Dapagliflozin 5 mg (Forxiga, AstraZeneca): Dapagliflozin 5 mg ist seit dem 25.10.2021 nicht mehr zur Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) zugelassen und darf nicht mehr bei diesen Patienten angewendet werden. Es muss abgesetzt werden, sobald dies klinisch praktikabel ist. Das Absetzen muss von oder in Absprache mit einem auf die Behandlung des Diabetes mellitus spezialisierten Arzt erfolgen. Nach dem Absetzen von Dapagliflozin wird eine häufige Blutzuckermessung und eine vorsichtige Erhöhung der Insulindosis empfohlen, um das Hypoglykämie-Risiko zu minimieren.

Hintergrund ist die Entscheidung des Herstellers, die Indikation T1DM zurückzuziehen. Diabetische Ketoazidose ist eine bekannte und in Studien häufig berichtete Nebenwirkung von Dapagliflozin (mindestens 1 pro 100 Patienten). Schulungsmaterialien zur Minimierung dieses Risikos bei T1DM stehen nicht mehr zur Verfügung. Die anderen Indikationen von Dapagliflozin 5 und 10 mg (Diabetes mellitus Typ 2, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz) sind von der Zulassungsänderung nicht betroffen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 58 vom 29.10.2021

Fallbericht der AkdÄ zu Guanfacin (Intuniv, Takeda): Rebound-Hypertonie und posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) nach abruptem Absetzen.

Der AkdÄ wurde der Fall eines 14-jährigen Jungen gemeldet, der wegen ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) mit Guanfacin 3 mg/d und Methylphenidat 20 mg/d behandelt wurde. Drei Tage nach abruptem Absetzen beider Arzneimittel durch den Kinderarzt entwickelte er Erbrechen und Kopfschmerzen. Zwei Tage später erfolgte

die stationäre Aufnahme wegen eines protrahierten Krampfanfalls als Symptom eines PRES. Hypertone Blutdruckwerte wurden beobachtet. Ein Zusammenhang mit dem Absetzen von Guanfacin wurde vermutet und dieses – zusätzlich zu anti-hypertensiver Medikation – in niedrigerer Dosierung wieder begonnen. Die Symptome besserten sich im Verlauf von Tagen. Ein PRES kann sich durch akut oder subakut auftretende neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit, Bewusstseinsstörungen oder Krampfanfälle manifestieren, häufig in Verbindung mit einem erhöhten arteriellen Blutdruck. Die Ätiologie ist nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden unter anderem eine gestörte zerebrovaskuläre Autoregulation mit endothelialer Dysfunktion und vasogenem Ödem bei arterieller Hypertonie. Die Behandlung orientiert sich an den Symptomen sowie der vermuteten Ursache.

Guanfacin wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS angewendet. Als zentraler Alpha-2a-Rezeptoragonist wurde Guanfacin ursprünglich als Antihypertensivum eingesetzt und kann zu Hypotension führen. Ein abruptes Absetzen kann zu Rebound-Hypertonie führen, weswegen gemäß Fachinformation ein ausschleichendes Absetzen in Schritten von höchstens 1 mg alle drei bis sieben Tage empfohlen wird. Bei Dosisreduktion oder Absetzen müssen Blutdruck und Puls überwacht werden. Fälle von hypertensiver Enzephalopathie nach abruptem Absetzen wurden sehr selten beobachtet. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 61 vom 4.11.2021

Rote-Hand-Brief zu Mitomycin-Präparaten der Firma medac GmbH zur Anwendungsbeschränkung bei intravenöser Gabe.

Wegen eines Qualitätsmangels, der ein Risiko für Patienten zur Folge haben könnte, gilt bis auf weiteres für alle Mitomycin-Präparate der Firma medac GmbH:

- Bei intravenöser Gabe muss ein Partikelfilter (Porengröße 5 µm) verwendet werden.

- Bei intravesikaler Anwendung besteht nach derzeitiger Einschätzung kein Risiko für Patienten.

Im Rahmen eines fortlaufenden Stabilitätsprogramms wurden bei einigen Chargen Spezifikationsabweichungen hinsichtlich der Bildung von Mitomycin-Polymeren festgestellt. Diese könnten bei intravenöser Gabe thromboembolische Ereignisse im Kapillargewebe verursachen. Durch die Verwendung des Partikelfilters kann diesem Risiko vorgebeugt werden. Die Einschränkung betrifft folgende Indikationen: kolorektales Karzinom, Magen-, Mamma-, Ösophagus-, Zervix-, nicht-kleinzelliges Bronchial-, Pankreaskarzinom und Kopf-Hals-Tumore. Die intravesikale Anwendung bei Harnblasenkarzinom ist nicht betroffen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 60 vom 3.11.2021

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

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Libmeldy, Orchard Therapeutics) zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, die zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- Bei Kindern mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile [LI]) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile [EJ]) auftretenden Formen der MLD ohne klinische Manifestation der Erkrankung: *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.*
- Bei Kindern mit der EJ-Form der MLD mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche*

Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Mitteilung des G-BA vom 4.11.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Cannabidiol** (Epidyolex, GW Pharmaceuticals) bei dem neuen Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose bei Patienten ab 2 Jahren“: Cannabidiol ist in dieser Indikation 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 4.11.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Isatuximab** (Sarclisa, Sanofi-Aventis) bei zwei neuen Anwendungsgebieten:*

- Zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.*
- Bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie

erhalten haben: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 4.11.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Lanadelumab** (Takhzyro, Takeda) nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Grenze zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten ab 12 Jahren: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 4.11.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Obinutuzumab** (Gazyvaro, Roche) nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Grenze in drei Indikationen:*

- In Kombination mit Chlorambucil bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- In Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder mit einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben, oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- In Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patienten

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/>]

ten mit einem Therapieansprechen: Bei nicht vorbehandelten Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt, weil keine vollständigen Daten vorliegen.

Mitteilung des G-BA vom 4.11.2021

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Onasemnogen Apeparvovec** (Zolgensma, Novartis) nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Grenze zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertem spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder Patienten mit 5q-assoziiertem SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens: Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Nusinersen und/oder BSC (best supportive care) ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe S. 37).*

Mitteilung des G-BA vom 4.11.2021

Bettina Christine Martini, Legau