

## EMA: Zulassung erfolgt für

- **Cefepim/Enmetazobactam** (Exblifep, Advanz Pharma) bei komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis und nosokomialen Pneumonien, einschließlich Beatmungs-assoziiierter Pneumonien sowie Bakteriämie mit vermutetem Zusammenhang der genannten Infektionen (s. Notizen Nr. 3/2024)
- **Efbemalenograstim alfa** (Ryzneuta, Evive, Apogepha) zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers unter zytotoxischer Chemotherapie (s. Notizen Nr. 3/2024)

## CHMP-Meeting-Highlights im März 2024

*Zulassungsempfehlung für **Aztreonam/Avibactam** (Emblaveo, Pfizer):* Die Kombination des Beta-Lactam-Antibiotikums Aztreonam mit dem Beta-Lactamasehemmer Avibactam soll angewendet werden zur Behandlung der folgenden Infektionen bei erwachsenen Patienten:

- komplizierte intraabdominale Infektion
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie
- komplizierte Harnwegsinfektion, einschließlich Pyelonephritis
- Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Organismen bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten

Emblaveo wurde im Rahmen des beschleunigten Bewertungsmechanismus der EMA bewertet, da es als von großem Interesse für die öffentliche Gesundheit angesehen wird.

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

*Zulassungsempfehlung für **Bevacizumab** (Lytenava, Outlook Therapeutics):* Der VEGF-Hemmer zur intravitrealen Injektion soll indiziert sein bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration.

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

*Zulassungsempfehlung für **Insulin Icodec** (Awiqli, Novo Nordisk):* Das langwirksame Humaninsulin, das nur einmal wöchentlich verabreicht wird, soll indiziert sein zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Das Basalinsulin ist hauptsächlich für Patienten mit Typ-2-Diabetes gedacht. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte es nur angewendet werden, wenn ein klarer Nutzen einer einmal wöchentlichen Verabreichung zu erwarten ist. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes treten hypoglykämische Ereignisse mit Insulin Icodec häufiger auf als bei täglicher Basalinsulingabe.

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

*Zulassungsempfehlung für **Iptacopan** (Fabhalta, Novartis):* Der Komplementinhibitor soll indiziert sein als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie und hämolytischer Anämie. Es ist die erste orale Monotherapie für diese Patienten und ist mit „Orphan-drug“-Status ausgewiesen.

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

*Zulassungserweiterung für **Bempedoinsäure** (Nilemdo, Daiichi Sankyo) empfohlen:* Der Lipidsenker soll zukünftig zur Senkung des kardiovaskulären Risikos durch Reduktion des LDL-Cholesterolspiegels auch indiziert sein bei Erwachsenen mit nachgewiesenem oder hohem Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Therapie wird als Ergänzung zur Veränderung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren eingesetzt:

- bei Patienten, die eine maximal verträgliche Dosis eines Statins mit oder ohne Ezetimib erhalten
- bei Patienten, die eine Statinintoleranz haben oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist, als alleinige Therapie oder in Kombination mit Ezetimib

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

*Zulassungserweiterung für **Bempedoinsäure/Ezetimib** (Nustendi, Daiichi Sankyo) empfohlen:* Der Lipidsenker soll zukünftig zur Senkung des kardiovaskulären Risikos

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)

### G-BA [www.g-ba.de](http://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.

durch Reduktion des LDL-Cholesterolspiegels auch indiziert sein bei Erwachsenen mit nachgewiesenem oder hohem Risiko für atherosklerotische Herz-Kreis-

## Notizen

lauf-Erkrankungen. Die Therapie wird als Ergänzung zur Veränderung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren eingesetzt:

- bei Patienten, die die maximal verträgliche Dosis eines Statins erhalten und die durch eine zusätzliche Ezetimib-Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden können
- bei Patienten, die entweder eine Statintoleranz haben oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die durch die Behandlung mit Ezetimib nicht ausreichend kontrolliert werden können
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoidsäure und Ezetimib als separate Tabletten behandelt werden

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

**Zulassungserweiterung für Bimekizumab** (Bimzelx, UCB Pharma) *empfohlen*: Das Immunsuppressivum soll zukünftig auch indiziert sein zur Behandlung der aktiven mittelschweren bis schweren Hidradenitis suppurativa (Akne inversa) bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie nur unzureichend ansprechen.

Bisher wird Bimekizumab angewendet bei Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, axialer sowie nichtradiologischer Spondylarthritis und Spondylitis ankylosans.

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

**Zulassungserweiterung für Enzalutamid** (Xtandi, Astellas Pharma) *empfohlen*: Das Antiandrogen soll zukünftig auch indiziert sein als Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit hochriskantem biochemisch rezidivierendem nicht metastasiertem hormonsensitiven Prostatakrebs, die für eine Salvage-Strahlentherapie ungeeignet sind.

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

**Zulassungserweiterung für Irinotecan-HCl-trihydrat** (Onivyde pegylated liposomal, Les Laboratories Servier) *empfohlen*: Die liposomale Formulierung des Zytostati-

kums soll zukünftig auch als Erstlinienbehandlung in Kombination mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Leucovorin bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse angewendet werden können. Bisher war nur die Anwendung als Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

**Zulassungserweiterung für Selpercatinib** (Retsevmo, Eli Lilly) *empfohlen*: Der Proteinkinase-Hemmer soll zukünftig indiziert sein zur Behandlung fortgeschrittener RET-Fusions-positiver solider Tumoren, wenn Behandlungsmöglichkeiten, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Bisher war die Anwendung von Selpercatinib bei NSCLC und Schilddrüsenkrebs zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 22. März 2024

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Atidarsagen autotemcel** (Libmeldy, Orchard Therapeutics): Die Gentherapie kann angewendet werden für die Behandlung von Kindern mit präsymptomatischer spätinfantiler, präsymptomatischer frühjuvener oder früh-symptomatischer frühjuvener metachromatischer Leukodystrophie (MLD).

Die Therapie hat „Priority Review“- , „Orphan Drug“- , „Rare Pediatric Disease“ sowie „Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT)“-Status erhalten.

Mitteilung der FDA vom 18. März 2024

**Zulassung für Givinstat** (Duvyzat, Italfarmaco) zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab sechs Jahren.

Dem Zulassungsantrag wurde „Priority Review“- , „Fast Track“- , „Orphan Drug“- und „Rare Pediatric Disease“-Status gewährt.

Mitteilung der FDA vom 21. März 2024

**Zulassung für Resmetirom** (Rezdiffra, Madrigal Pharmaceuticals) zur Behandlung von Erwachsenen mit nichtzirrhotischer nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) mit mäßiger bis fortgeschrittener Fibrose in Kombination mit Diät und Bewegung. Die Therapie erhielt „Breakthrough-Therapie“- , „Fast Track“- sowie „Priority Review“-Status.

Mitteilung der FDA vom 14. März 2024

**Zulassung für Semaglutid** (Wegovy, Novo Nordisk) in neuer Indikation: „Verringerung des Risikos von kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall bei Erwachsenen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und entweder Fettleibigkeit oder Übergewicht“. Der GLP-1-Rezeptoragonist soll zusätzlich zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität eingesetzt werden. Der Zulassungsantrag wurde mit „Priority Review“-Status behandelt.

Mitteilung der FDA vom 8. März 2024

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Brief zu Paxlovid** (Nirmatrelvir, Ritonavir, Pfizer): Erinnerung an bereits bekannte Arzneimittelwechselwirkungen mit bestimmten Immunsuppressiva mit möglichen lebensbedrohlichen und tödlichen Folgen:

- Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid, einem starken CYP3A-Inhibitor, mit anderen Arzneimitteln, die über CYP3A metabolisiert werden, kann die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen.
- Die gleichzeitige Gabe von bestimmten Immunsuppressiva mit geringer therapeutischer Breite wie Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus) kann zu lebensbedrohlichen und tödlichen Reaktionen führen.
- Die gleichzeitige Anwendung sollte nur dann erfolgen, wenn eine engmaschige und regelmäßige Überwachung der Serumkonzentration des Immunsup-

pressivums während und auch nach Abschluss der Behandlung mit Paxlovid möglich ist.

- Paxlovid ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit stark CYP3A4-abhängiger Clearance, deren erhöhte Plasmakonzentrationen zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen führen können. Dazu gehört der Calcineurin-Inhibitor Voclosporin.

Es wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen, darunter einige mit Todesfolge, infolge von Wechselwirkungen zwischen Paxlovid und Immunsuppressiva einschließlich Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren berichtet. Die Konsultation einer multidisziplinären Gruppe verschiedener Fachrichtungen ist erforderlich, um die Komplexität der gleichzeitigen Anwendung zu bewältigen. Der potenzielle Nutzen von Paxlovid sollte sorgfältig gegen die möglichen schwerwiegenden Risiken einer Wechselwirkung abgewogen werden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 11 vom 21. März 2024

Information zu **Pregabalin und Gabapentin** wegen Berichterstattung zu Todesfällen:

Die AkdÄ erreichen derzeit Anfragen zu Medienberichten über Todesfälle im Zusammenhang mit Pregabalin und Gabapentin („Gabapentinoide“). Diese basieren auf einer Veröffentlichung des britischen Office for National Statistics vom Januar 2024, aus der ein Anstieg der Todesfälle im Zusammenhang mit Pregabalin und Gabapentin hervorgeht. Die AkdÄ möchte daher auf Folgendes hinweisen:

Pregabalin und Gabapentin sind zugelassen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen und Epilepsie, Pregabalin auch bei generalisierter Angststörung. Darüber hinaus werden die Arzneimittel off Label angewendet z. B. bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, nicht-neuropathischen Schmerzen und somatoformen Störungen. Gabapentin und Pregabalin besitzen das Risiko für die

Entwicklung einer Arzneimittelabhängigkeit, die auch bei therapeutischen Dosen auftreten kann. Pregabalin scheint ein stärkeres Abhängigkeitspotenzial zu besitzen als Gabapentin. Für Pregabalin sind Suizidgedanken und suizidales Verhalten als Risiko beschrieben, für Gabapentin Suizidgedanken. Suizidgedanken können auch nach Absetzen von Pregabalin im Rahmen eines Entzugssyndroms auftreten. Bei beiden Substanzen sind Todesfälle bei gleichzeitiger Anwendung weiterer zentral wirksamer Substanzen wie Opioiden beschrieben.

- Ärzte sollten vor der Verordnung das individuelle Patientenrisiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit sorgfältig prüfen. Patienten sollten über dieses Risiko aufgeklärt und hinsichtlich eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit überwacht werden.
- Bei Komedikation von Gabapentin mit anderen zentralwirksamen Substanzen einschließlich Opioiden müssen die Patienten auf Anzeichen einer zentralen Dämpfung (z. B. Somnolenz, Sedierung, Atemdepression) beobachtet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Morphin kann eine Erhöhung des Gabapentinspiegels auftreten.
- Bei gleichzeitiger Verordnung von Pregabalin und Opioiden ist Vorsicht geboten. Fälle von respiratorischer Insuffizienz, Koma und Tod wurden bei Einnahme von Pregabalin zusammen mit Opioiden und/oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln berichtet.
- Patienten sollten hinsichtlich der Entwicklung von Suizidgedanken bzw. suizidalen Verhaltensweisen überwacht werden. Wenn derartige Symptome auftreten, sollten Patienten bzw. deren Betreuungspersonen medizinischen Rat einholen.

Laut der Veröffentlichung des britischen Office for National Statistics zu Todesfällen in England und Wales ist im Zusammenhang mit Gabapentinen für beide Substanzen ein Anstieg der jähr-

lichen Todesfälle zwischen 2018 und 2022 zu verzeichnen (Pregabalin: von 187 auf 441; Gabapentin: von 93 auf 135). Aus den Daten gehen keine Details zu den einzelnen Fällen hervor.

Dem englischen National Programme on Substance Abuse Deaths wurden zwischen 2004 und 2020 3051 Todesfälle im Zusammenhang mit Gabapentinen gemeldet, deren Daten detailliert ausgewertet wurden. In circa 40 % der Fälle waren die Arzneimittel illegal erworben worden. Da in über 90 % der Fälle post mortem auch Opioiden detektiert wurden und die Gabapentinoid-Konzentrationen in den meisten Fällen im therapeutischen Bereich lagen, wird eine Interaktion zwischen Gabapentinen und Opioiden vermutet. Nur in einem Viertel der Fälle waren die Opioiden als Komedikation zu Gabapentinen ärztlich verordnet. In zwei Fällen wurden Gabapentin bzw. Pregabalin als allein ursächlich für den Tod angesehen. In 9,7 % (Gabapentin) bzw. 5,3 % (Pregabalin) der Fälle wird von Suizid als Todesursache ausgegangen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 12 vom 28. März 2024

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

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Lonapegsomatropin (Skytrofa, Ascendis Pharma Endocrinology) zur Behandlung einer Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]):* Das Wachstumshormon 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 7. März 2024

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion“: Ein Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 21. März 2024

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Pegunigalsidase alfa** (Elfabrio, Chiesi) als langfristige Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus-Fabry-Diagnose (Mangel an Alpha-Galactosidase). Ein Zusatznutzen gegenüber Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat (nur bei entsprechender Mutation) ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 21. März 2024

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Risdiplam** (Evrysdi, Roche Pharma) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Patientinnen und Patienten im Alter*

*von unter 2 Monaten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Zweckmäßige Vergleichstherapien sind abhängig von der betrachteten Untergruppe einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec bzw. Best-Supportive-Care.*

Mitteilung des G-BA vom 7. März 2024

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Sirolimus** (Hyftor, Plusultra pharma) zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Patienten ab 6 Jahren: Sirolimus ist zugelassen 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 21. März 2024

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Talquetamab** (Talvey, Janssen-Cilag) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben: Der monoklonale Antikörper 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 7. März 2024

Bettina Christine Martini, Legau