

## EMA: Zulassung erfolgt für

- **Lutetium(177Lu)chlorid** (iLuzyce, Billv Pharma) zur radioaktiven In-vitro-Markierung von speziell dafür entwickelten Arzneimitteln, die dann die Radioaktivität z. B. an die Stelle eines Tumors transportieren
- **Vutrisiran** (Amvuttra, Alnylam) bei hereditärer Transthyretin (hATTR)-Amyloidose mit Polyneuropathie

## CHMP-Meeting-Highlights Oktober 2022

**Zulassungsempfehlung für Abaloparatid** (Eladynos, Radius Health): Das Parathormon-Arzneimittel soll zugelassen werden zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungsempfehlung für Dengue-Impfstoff** (Qdenga, Takeda): Der tetravalente Impfstoff soll angewendet werden zur Vorbeugung von Denguefieber bei Personen ab 4 Jahren. Die Anwendung sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen. Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungsempfehlung für Gozetotid** (Locamet, Novartis): Gozetotid soll zugelassen werden nach radioaktiver Markierung mit Gallium 68 für den Nachweis von prostataspezifischen Membranantigenen

(PSMA)-positiven Läsionen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in den folgenden klinischen Situationen:

- Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor primärer kurativer Therapie
  - Verdacht auf PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigenden Serumspiegeln des prostataspezifischen Antigens (PSA) nach primärer kurativer Therapie
  - Identifizierung von Patienten mit PSMA-positivem progressivem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), für die eine zielgerichtete PSMA-Therapie indiziert ist
- Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungsempfehlung für Lutetium(177Lu) Vipivotidtraxetan** (Pluvicto, Novartis): Das therapeutische Radiopharmakon soll angewendet werden in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie mit oder ohne Hemmung des Androgenrezeptor-Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem PSMA-positivem mCRPC, die bereits mit Inhibitoren des AR-Signalwegs und Taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungsempfehlung für Maralixibatchlorid** (Livmarli, Mirum Pharmaceuticals): Der potente, reversible, selektive Inhibitor des ilealen Gallensäuretrans-

porters ist indiziert zur Behandlung von cholestatischem Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab einem Alter von 2 Monaten. Maralixibatchlorid hat Orphan-drug-Status. Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungsempfehlung für Spesolimab** (Spevigo, Boehringer Ingelheim): Das Immunsuppressivum soll angewendet werden als Monotherapie zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis. Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungsempfehlung für Tabelecleucel** (Ebvallo, Atara Biotherapeutics): Die aus körpereigenen T-Zellen hergestellte Therapie soll zugelassen werden als Monotherapie zur Behandlung von Patienten ab 2 Jahren, bei denen infolge der Immunsuppression nach einer soliden Organtransplantation oder Knochenmarkstransplantation eine schwerwiegende Komplikation namens EBV+ PTLD (Epstein-Barr-Virus-positive, posttransplantäre lymphoproliferative Erkrankung) auftritt und diese rezidivierend oder refraktärer ist, wenn mindestens eine vorherige Therapie durchgeführt wurde. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie ist ungeeignet. Tabelecleucel hat Orphan-drug-Status. Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

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)

### 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.

**Zulassungserweiterung für Cemiplimab** (Libtayo, Regeneron) *empfohlen*: Der PD-1/PDL-1-Hemmer soll zukünftig auch indiziert sein als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs und Krankheitsprogression während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie. Bisher wird die Immuntherapie bei kutanem Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom und nicht-kleinzelligem Lungenkrebs eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungserweiterung für Dalbavancin** (Xydalba, AbbVie) *empfohlen*: Das Glykopeptid-Antibiotikum kann zukünftig in der Behandlung akuter bakterieller Haut- und Hautstrukturinfektionen auch bei Patienten ab 3 Monaten angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungserweiterung für Insulin lispro** (Lymjev, Eli Lilly) *empfohlen*: Das Insulin-Analogon kann in der Behandlung von Diabetes mellitus zukünftig auch bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

**Zulassungserweiterung für Zanubrutinib** (Brukinsa, BeiGene) *empfohlen*: Der Bruton's Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Bisher wird die Substanz bei Waldenström-Makroglobulinämie angewendet.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2022

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Keuchhustenimpfstoff** in der Schwangerschaft (Tetanus-Toxoid, reduziertes Diphtherie-Toxoid und azelulärer Pertussis-Impfstoff, adsorbiert [Boostrix, GSK]) für die Immunisierung während des dritten Schwangerschaftstrimesters, um Pertussis bei Säuglingen unter zwei Jahren zu verhindern.

Mitteilung der EMA vom 7.10.2022

**Zulassung für Natriumphenylobutyrat/Taurursodiol** (Relyvrio, Amylyx Pharmaceuticals): zur Behandlung von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS). Der Antrag wurde mit Priority-Review- und Orphan-Drug-Status behandelt.

Mitteilung der EMA vom 29.9.2022

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Rote-Hand-Brief** zu **Belatacept** (Nulojix, BMS) wegen des Risikos von Medikationsfehlern aufgrund einer Änderung der Erhaltungsdosis von 5 mg/kg auf 6 mg/kg: Die Erhaltungsdosis von Belatacept wird von 5 mg/kg auf 6 mg/kg alle vier Wochen geändert. Grund ist ein neues Herstellungsverfahren:

- Ab Mitte Oktober 2022 wird sich für etwa ein bis zwei Monate Belatacept sowohl aus dem derzeitigen als auch aus dem neuen Herstellungsverfahren auf dem Markt befinden. Die Präparate unterscheiden sich optisch, die neue Verpackung ist gelb, die alte weiß.
- Die Dosis des zu verabreichenden Produkts muss sorgfältig geprüft werden, damit die gewichtsbasierte Dosisberechnung entsprechend angepasst werden kann. Verwechslungen können eine Über- oder Unterdosierung zur Folge haben.
- Während der Induktionsphase (in den ersten vier Monaten nach der Transplantation) bleibt die Dosierung unverändert (10 mg/kg).

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 38 vom 4.10.2022

**Rote-Hand-Brief** zu **Parathormon** (Natpar, Takeda) wegen Produktionseinstellung Ende 2024 und Lieferengpass bei der 100-Mikrogramm-Dosis: Die noch verfügbaren Dosen werden über das Jahr 2024 hinaus so lange ausgeliefert, bis die Bestände aufgebraucht oder abgelaufen sind. Der Hersteller wird bis zum Produktionsende über absehbare Lieferengpässe informieren.

- Es sollten keine neuen Patientinnen und Patienten auf Natpar in jedweder Dosisstärke eingestellt werden.

- Der Lieferengpass für die Dosisstärke 100 µg bleibt bestehen. Ärzte und Ärztinnen können ein alternatives Dosierungsschema nach ihrer klinischen Erfahrung verschreiben. Details sind dem Rote-Hand-Brief zu entnehmen.
  - Bei Dosisänderung oder Absetzen von Natpar ist es äußerst wichtig, den Serumcalciumspiegel zu überwachen und auf Anzeichen einer Hypokalzämie zu achten. Die Dosierung von aktivem Vitamin D und ergänzendem Calcium muss sorgfältig angepasst werden.
- AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 40 vom 11.10.2022

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

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Abemaciclib*** (Verzenio, Lilly Deutschland) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodalpositivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.“ Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH: Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden: Bei prämenopausalen Frauen besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*. Bei postmenopausalen Frauen oder Männern ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 20.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Anifrolumab*** (Saphnelo, AstraZeneca) als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten: Ein *Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Belimumab ist *nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 6.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Brolucizumab** (Beovu, Novartis) dem neuen Anwendungsgebiet „Erwachsene zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)“:* Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Ranibizumab oder Aflibercept ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des G-BA vom 20.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Casirivimab/Imdevimab** (Ronapreve, Roche) zur Postexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht bzw. zur Behandlung, bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.* Für die Bewertung wurden drei Gruppen unterschieden, zweckmäßige Vergleichstherapie war beobachtendes Abwarten in der Prophylaxe bzw. eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei der Therapie:

- Erwachsene mit Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist: *Ein Zusatznutzen ist weder für Prophylaxe noch Therapie belegt.*
- Erwachsene mit Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Postexpositionsprophylaxe.*
- Jugendliche ab 12 Jahren mit einer Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist: *Ein Zusatznutzen ist weder für Prophylaxe noch Therapie belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 6.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Doravirin** bzw. **Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil** (Pifeltro,*

*Delstrigo, MSD) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1-infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen“:* Bei therapieerfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des G-BA vom 20.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dupilumab** (Dupixent, Sanofi-Aventis) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierbare Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), wenn die Erkrankung trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Glucocorticoid-Gabe plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist:* *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 6.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Glucarpidase** (Voraxaze, SERB GmbH) zur Verringerung toxischer Methotrexat(MTX)-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tagen) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht: Glucarpidase 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 6.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Nivolumab** (Opdivo, BMS) in Kombination mit Ipilimumab sowie in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie bei dem neuen Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ : Es besteht für beide Kombinationen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil.*

Mitteilung des G-BA vom 20.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Nivolumab** (Opdivo, BMS) bei dem neuen Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion:*

- Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.*

Mitteilung des G-BA vom 20.10.2022

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Tebentafusp** (Kimmtrak, Immunocore) als Monotherapie zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom: Tebentafusp ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Es besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (s. S. 420).*

Mitteilung des G-BA vom 20.10.2022

Bettina Christine Martini, Legau