

EMA: Zulassung erfolgt für

- **Etrasimod** (Velsipity, Pfizer) bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (s. Notizen Nr. 02/24)
- **Exagamglogene autotemcel** (Casgevy, Vertex), die erste auf CRISPR/Cas9-Geneditierung basierende Therapie, bei transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie sowie schwerer Sichelzellerkrankung (s. Notizen Nr. 02/24)
- **Omaveloxolon** (Skyclarys, Reata) bei Friedreich-Ataxie (s. Notizen Nr. 02/24)

CHMP-Meeting-Highlights im Februar 2024

Zulassungsempfehlung für Danicopan (Voydeya, Alexion Europe): Der Komplementinhibitor soll indiziert sein als Zusatz zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und einer verbleibenden hämolytischen Anämie.
Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungsempfehlung für pandemischen Influenza-Impfstoff (H5N1) (Incellipan, Seqirus): Der Grippeimpfstoff soll zur aktiven Immunisierung gegen Influenza bei einer offiziell ausgerufenen Pandemie indiziert sein.
Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungsempfehlung für Retifanlimab (Zynyz, Incyte Biosciences): Der PD-1-Inhibitor soll indiziert sein als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom, die für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet sind.
Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungsempfehlung für Sparsentan (Filspari, Vifor France): Der duale Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist soll indiziert sein für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobu-

lin-A-Nephropathie mit einer Proteinausscheidung im Urin von > 1,0 g/Tag (oder einem Protein-Kreatinin-Verhältnis im Urin von ≥ 0,75 g/g).
Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

- Zulassungsempfehlung für Tislelizumab** (Tizveni, BeiGene): Der monoklonale Antikörper soll indiziert sein beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)
- In Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-haltigen Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten, wenn mindestens 50 % der Tumorzellen eine PD-L1-Expression und keine EGFR- oder ALK-Mutationen aufweisen:
 - bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine chirurgische Resektion oder eine Platin-basierte Radiochemotherapie sind
 - bei Patienten mit metastasiertem NSCLC
 - In Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel beim Plattenepithelkarzinom:
 - bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine chirurgische Resektion oder eine Platin-basierte Radiochemotherapie
 - bei Patienten mit metastasiertem NSCLC
 - Als Monotherapie nach vorheriger Platin-basierter Therapie, wobei Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-positivem NSCLC vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls gezielte Therapien erhalten haben sollten.
- Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungsempfehlung für Tofersen (Qalsody, Biogen): Das Antisense-Oligonukleotid wird intrathekal durch Lumbalpunktion verabreicht und soll angewendet werden zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und einer Mutation im Superoxiddismutase-1-Gen (SOD1).
Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

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 für zoonotischen Influenza-Impfstoff (H5N1) (Celldemic, Seqirus): Der Grippeimpfstoff soll für die aktive Immunisierung gegen den H5N1-

Subtyp des Influenza-A-Virus bei Erwachsenen und Säuglingen ab einem Alter von 6 Monaten indiziert sein.

Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungserweiterung für Abrocitinib (Cibinqo, Pfizer) empfohlen: Der Januskinase-Hemmer soll zukünftig auch für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert sein, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Bisher war die Indikation auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungserweiterung für Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti, Janssen-Cilag) empfohlen: Die Indikation für die CAR-T-Zelltherapie soll zukünftig lauten: Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine (anstatt bisher drei) Therapien erhalten haben, darunter eine immunmodulatorische Therapie und einen Proteasom-Inhibitor, wenn die Erkrankung unter der letzten Therapie fortgeschritten und zudem refraktär gegenüber Lenalidomid ist.

Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungserweiterung für Hydroxycarbamid (Xromi, Nova Laboratories) empfohlen: Das Zytostatikum soll zukünftig bereits bei Patienten ab einem Alter von neun Monaten indiziert sein zur Vorbeugung von vaso-okklusiven Komplikationen bei Sichelzellanämie. Bisher war die Therapie bei Patienten ab zwei Jahren indiziert.

Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungserweiterung für Ivacaftor (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals) empfohlen: Der CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Modulator soll zukünftig bereits bei Säuglingen im Alter von mindestens 1 Monat als Monotherapie zur Behandlung der Mukoviszidose bei Nachweis entsprechender Mutationen angewendet werden können. Bisher war ein Mindestalter von 4 Mo-

naten und ein Gewicht von mindestens 5,3 kg Voraussetzung für die Anwendung.

Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungserweiterung für Luspatercept (Reblozyl, Bristol-Myers Squibb) empfohlen: Zukünftig soll die Indikation für das Fusionsprotein wie folgt lauten: Luspatercept ist bei Erwachsenen zur Behandlung transfusionsabhängiger Anämien aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem und mittlerem Risiko indiziert.

Reblozyl ist bei Erwachsenen zur Behandlung von Anämien im Zusammenhang mit transfusionsabhängiger und nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie indiziert.

Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) empfohlen: Der PD-1-Inhibitor soll zukünftig bei Erwachsenen mit resektablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung und anschließender Fortsetzung als Monotherapie (adjuvante Behandlung) indiziert sein. Pembrolizumab ist bisher bereits bei NSCLC sowie bei vielen weiteren onkologischen Indikationen zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 23.02.2024

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Iloprost (Aurlumyn, Eicos Sciences) zur Behandlung schwerer Erfrierungen bei Erwachsenen, um das Risiko einer Finger- oder Zehenamputation zu verringern. Die Therapie erhielt „Orphan Drug“- und „Priority Review“-Status. In Deutschland ist Iloprost in verschiedenen Indikationen zugelassen, auch Generika sind erhältlich.

Mitteilung der FDA vom 14.02.2024

Zulassung für Lifileucel (Amtagvi, Iovance Biotherapeutics) als erste autologe T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom, die zuvor mit anderen Therapien behandelt wurden (PD-1-blockierender Antikörper und ggf. ein BRAF-Inhibitor mit oder ohne MEK-Inhibitor). Die Therapie erhielt „Orphan Drug“- „Regenerative Medicine Advanced Therapy“- „Fast Track“- und „Priority Review“- Status.

Mitteilung der FDA vom 16.02.2024

Zulassung für Omalizumab als Injektion (Xolair, Genentech) zur Behandlung einer Immunglobulin-E-vermittelten Nahrungsmittelallergie bei Erwachsenen und Kindern ab einem Jahr zur Verringerung allergischer Reaktionen (Typ I), einschließlich der Verringerung des Risikos einer Anaphylaxie, die möglicherweise nach versehentlichem Kontakt mit einem oder mehreren Lebensmitteln auftreten könnte. Patienten, die Omalizumab als Injektion anwenden, müssen weiterhin Lebensmittel meiden, gegen die sie allergisch sind. Es ist für die wiederholte Anwendung vorgesehen, um das Risiko allergischer Reaktionen zu verringern, und nicht für die sofortige Notfallbehandlung allergischer Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie. Die Therapie erhielt „Priority Review“- und „Breakthrough-Therapie“-Status.

Mitteilung der FDA vom 16.02.2024

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Information des Paul-Ehrlich-Instituts zu CAR-T-Zelltherapien (Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus, Yescarta): Nach der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Fallberichte über T-Zell-Lymphome erhalten, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehen könnten. Die Anzahl der Fälle ist gering, sie erfordern aber eine genauere Untersuchung und Bewertung.

- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der CAR-T-Zelltherapien wird in Anbetracht des Therapieerfolgs bei den schweren Grunderkrankungen der Betroffenen derzeit weiterhin als positiv angesehen.
- Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit CAR-T-Zelltherapien sollten gemeldet werden.
- Bei Verdacht auf ein CAR-T-Zell-assoziiertes Lymphom sollte eine genetische Untersuchung der Tumorzellen erfolgen. Die Durchführung wird von den Herstellern angeboten.

Die derzeit sechs verfügbaren CAR-T-Zelltherapien sind Arzneimittel für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal products, ATMP) zur Behandlung verschiedener hämatologischer Neoplasien. Die EMA hat ein Signalbewertungsverfahren zu T-Zell-assoziierten Zweitmalignomen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln gestartet. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) wird alle verfügbaren Daten überprüfen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 07 vom 22.02.2024

Rote-Hand-Brief zu Chlormadinon/Ethinylestradiol-haltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva wegen leicht erhöhtem Risiko für venöse Thromboembolien:

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva, die Chlormadinon und Ethinylestradiol enthalten, sind einer Studie zufolge mit einem höheren Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert als Levonorgestrel/Ethinylestradiol-haltige kombinierte hormonale Kontrazeptiva bei Anwendung im 28-Tage-Zyklus.

- Das jährliche VTE-Risiko unter Chlormadinon/Ethinylestradiol wird auf sechs bis neun Fälle pro 10 000 Frauen geschätzt. Im Vergleich dazu ist das Risiko unter Levonorgestrel-(28-Tage-Zyklus), Norethisteron- oder Norgestimat-haltigen kombinierten Kontrazeptiva 5–7/10 000 Frauen bzw. 2/10 000 bei nicht schwangeren Nichtanwenderinnen.

- Das VTE-Risiko ist am höchsten im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums bzw. nach erneutem Beginn nach mindestens vierwöchiger Pause.
- Bei der Verordnung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva sollten die aktuellen individuellen Risikofaktoren (insbesondere für VTE) und das VTE-Risiko der verschiedenen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva berücksichtigt werden.

Die Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva erhöht das VTE-Risiko. Das Risiko variiert zwischen den verschiedenen Kombinationen. Das niedrigste Risiko weisen Arzneimittel mit den Gestagenen Levonorgestrel (Anwendung im 28-Tage-Zyklus), Norethisteron und Norgestimat auf. Anwenderinnen sollten über Anzeichen und Symptome venöser und arterieller Thromboembolien aufgeklärt werden. Wenn sich Patientinnen mit entsprechenden Anzeichen und Symptomen vorstellen, sollten sie nach der Anwendung von Arzneimitteln einschließlich kombinierter hormonaler Kontrazeptiva befragt werden. Für das Gespräch zwischen dem Arzt/der Ärztin und der Patientin steht Schulungsmaterial zur Verfügung.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 08 vom 23.02.2024

Rote-Hand-Brief zu Pseudoephedrin: Unter Anwendung von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln sind Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-syndroms (PRES) und eines reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms (RCVS) aufgetreten.

- Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel sind bei schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder schwerer akuter oder chronischer Nierenerkrankung oder Niereninsuffizienz kontraindiziert, da diese Erkrankungen das Risiko für PRES oder RCVS erhöhen.
- Mögliche Symptome von PRES und RCVS sind plötzliche, starke Kopfschmerzen oder Donnerschlagkopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen,

Verwirrtheit, Krampfanfälle und/oder Sehstörungen.

- Bei Anzeichen oder Symptomen von PRES oder RCVS sollte die Einnahme dieser Arzneimittel sofort beendet werden. Betroffene sollten sich in ärztliche Behandlung begeben.

Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel sind allein oder in Kombination mit anderen Substanzen indiziert zur kurzfristigen symptomatischen Behandlung von Schleimhautschwellungen von Nase und Nebenhöhlen bei Rhinosinusitis, allergischer Rhinitis oder vasomotorischer Rhinitis. Eine EU-weite Bewertung der gemeldeten Fälle und anderer verfügbarer Daten ergab, dass Pseudoephedrin mit Risiken eines PRES und RCVS assoziiert ist. Die Produktinformationen werden entsprechend aktualisiert.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 04 vom 15.02.2024

Rote-Hand-Brief zu Valproat: Ergebnisse einer Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden.

- Die Behandlung männlicher Patienten mit Valproat sollte von einem in der Behandlung von Epilepsie bzw. bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten (Neurologie, Psychiatrie) eingeleitet und überwacht werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob Valproat weiterhin die am besten geeignete Behandlung für die Patienten darstellt.
- Männliche Patienten sollten über das potenzielle Risiko informiert werden. Sie sollten während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung in Betracht ziehen.
- Für männliche Patienten, die beabsichtigen, ein Kind zu zeugen, sollten alternative Behandlungsoptionen erwogen werden. Ggf. sollte der Rat eines in der Behandlung von Epilepsie bzw. bipolaren Erkrankungen erfahrenen Spezialisten eingeholt werden.

- Während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung sollte keine Samenspende erfolgen.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 06 vom 19.02.2024

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

Neubewertung für Migalastat (Galafold, Amicus Therapeutics) nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze für Orphan-Drugs zur Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (alpha-Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen: *Ein Zusatznutzen gegenüber Agalsidase alfa oder Agalsidase beta ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 15.02.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Nonacog beta pegol (Refixia, Novo Nordisk) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) im Alter von < 12 Jahren. *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 15.02.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Sacituzumab govitecan (Trodelvy, Gilead) bei dem neuen Anwendungsgebiet Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. Es besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.* Zweckmäßige Vergleichstherapien sind Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- bzw. Taxan-haltige Therapie.

Mitteilung des G-BA vom 15.02.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Tecvastamab (Tecvayli, Janssen-Cilag) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen 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. *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 15.02.2024

Neubewertung nach Fristablauf ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Tisagenlecleucel (Kymriah, Novartis) in zwei Indikationen:

- zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie
- zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

Tisagenlecleucel ist jeweils 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 15.02.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf, Servier) bei dem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. Es besteht

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/>]

ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer alleinigen Trifluridin/Tipiracil-Therapie.*

Mitteilung des G-BA vom 15.02.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Vosoritid (Voxzogo, BioMarin) nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Umsatzgrenze für Orphan-Drugs für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. *Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der Best-Supportive-Care.*

Mitteilung des G-BA vom 15.02.2024

Bettina Christine Martini, Legau