

EMA: Zulassung erfolgt für

- **Elafibranor** (Iqirvo, Ipsen) bei primärer biliärer Cholangitis (PBC) (siehe Notizen Nr. 9/24)
- **Delgocitinib** (Anzupgo, Leo Pharma) zur topischen Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) (siehe Notizen Nr. 9/24)
- **Toripalimab** (Loqtorzi, TMC Pharma) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin bei Nasopharynxkarzinom und Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (siehe Notizen Nr. 9/24)
- **Zolbetuximab** (Vyloy, Astellas) bei HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Claudin [CLDN] 18.2 positiv) (siehe Notizen Nr. 9/24)

CHMP-Meeting-Highlights im Oktober 2024

Zulassungsempfehlung für Catumaxomab (Korjuno, Lindis Biotech): Der antineoplastisch wirksame monoklonale Antikörper soll indiziert sein zur intraperitonealen Behandlung von malignem Aszites bei Erwachsenen mit EpCAM(epitheliales Zelladhäsionsmolekül)-positivem Karzinom, die für eine weitere systemische Krebstherapie nicht infrage kommen. Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungsempfehlung für Concizumab (Alhemo, Novo Nordisk): Das Anti-hämorrhagikum soll indiziert sein zur routinemäßigen Blutungsprophylaxe bei Patienten, die mindestens zwölf Jahre alt sind mit:

- Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern
- Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren.

Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungsempfehlung für Eplontersen (Wainzua, AstraZeneca): Der Antisense-Oligonukleotid-Inhibitor soll indiziert sein zur Behandlung der hereditären

Transthyretin-vermittelten Amyloidose (ATTRv) bei Erwachsenen mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2. Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungsempfehlung für Influenza-Impfstoff (Fluad, Seqirus): Der Grippe-Impfstoff enthält zwei A-Subtypen (H1N1 und H3N2) und einen B-Typ (Victoria-Linie) und soll indiziert sein zur Prophylaxe der Grippe bei Erwachsenen ab 50 Jahren. Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungsempfehlung für Influenza-Impfstoff (Flucelvax, Seqirus): Der Grippe-Impfstoff enthält zwei A-Subtypen (H1N1 und H3N2) und einen B-Typ (Victoria-Linie) und soll indiziert sein zur Prophylaxe der Grippe bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren. Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungsempfehlung für Mycobacterium-tuberculosis-abgeleitete Antigene (rdESAT-6 / rCFP-10) (Siiltiby, Serum Life Science): Der Tuberkulose-Hauttest soll zugelassen werden als diagnostisches Hilfsmittel zum Nachweis einer Infektion mit Mycobacterium tuberculosis, einschließlich der Erkrankung, bei Erwachsenen und Kindern ab 28 Tagen. Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungserweiterung für Bulevirtid (Hepcludex, Gilead) *empfohlen*: Das Virostatikum soll zukünftig auch zur Behandlung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV) bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit HDV-RNA-positivem Plasma (oder Serum) und einem Gewicht von mindestens 10 kg und mit kompensierter Lebererkrankung indiziert sein. Bisher war die zugelassene Indikation auf Erwachsene beschränkt. Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungserweiterung für Eliglustat (Cerdelga, Sanofi) *empfohlen*: Der Enzym-inhibitor soll zukünftig auch bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 ab sechs Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg angezeigt

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.

sein, deren Zustand unter Enzyersatztherapie (ERT) stabil ist und die langsame Metabolisierer (poor metabolisers, PMs), intermediäre Metabolisierer (intermediate metabolisers, IMs) oder schnelle Metabolisierer (extensive metabolisers, EMs) sind. Bisher war die Anwendung auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungserweiterung für Linzagolix (Yselyt, Theramex) *empfohlen*: Der selektive Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Rezeptorantagonist soll zukünftig auch indiziert sein zur symptomatischen Behandlung von Endometriose bei Frauen, bei denen in der Vorgeschichte eine medizinische oder chirurgische Behandlung ihrer Endometriose erfolgte. Es ist bereits zur Therapie bei Uterusmyomen mit mittelschwerer bis schwerer Symptomatik indiziert.

Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungserweiterung für Ribociclib (Kisqali, Novartis) *empfohlen*: Der CDK-Inhibitor soll zukünftig auch bei Brustkrebs im Frühstadium indiziert sein, und zwar in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Bei Frauen vor oder während der Menopause sowie bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Agonisten des luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormons (LHRH) kombiniert werden. Ribociclib ist bereits indiziert bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom.

Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungserweiterung für Sarilumab (Kevzara, Sanofi) *empfohlen*: Das Immunsuppressivum soll zukünftig auch zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica bei Erwachsenen angezeigt sein, bei denen Glucocorticoide unzureichend wirksam waren oder bei denen bei Dosisreduktion

der Glucocorticoide ein Rückfall auftritt. Der monoklonale Antikörper ist zudem bereits bei rheumatoider Arthritis indiziert.

Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Zulassungserweiterung für Tislelizumab (Tevimbra, BeiGene) *empfohlen*: Der PD-1-Antikörper soll in zwei neuen Indikationen zugelassen werden:

- Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre (OSCC) auch bei bisher unbehandelten Patienten, und zwar in Kombination mit einer Chemotherapie auf Platinbasis zur Erstlinienbehandlung Erwachsener mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem OSCC, deren Tumore PD-L1 exprimieren und deren Tumorbereichspositivität (TAP) $\geq 5\%$ beträgt. Bisher wurde Tislelizumab bei Ösophaguskarzinom als Monotherapie nach vorheriger Chemotherapie angewendet.
- Erstlinientherapie bei HER-2-negativem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs in Kombination mit einer auf Platin und Fluoropyrimidin basierenden Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP von $\geq 5\%$ exprimieren. Außerdem wird es bereits bei nichtkleinzelligem Lungenkrebs angewendet.

Mitteilung der EMA vom 18.10.2024

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Marstacimab (Hypmavzi, Pfizer) zur Routineprophylaxe bei Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren mit Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmer oder Hämophilie B ohne Faktor-IX-Hemmer (neutralisierende Antikörper), um die Häufigkeit von Blutungsepisoden zu verhindern oder zu verringern.

Mitteilung der FDA vom 11.10.2024

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu 5-Fluorouracil (i. v.):

Der Abbau von 5-Fluorouracil (5-FU) erfolgt unter anderem durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD). Bei eingeschränkter Enzymfunktion besteht ein erhöhtes Risiko schwerer oder lebensbedrohlicher Toxizität und es wird vor Beginn der Behandlung eine Phäno- und/oder Genotypisierung auf DPD-Mangel empfohlen.

Wenn die Uracilspiegel im Blut zur DPD-Phänotypisierung verwendet werden, muss das Ergebnis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht interpretiert werden, da eine Nierenfunktionsstörung zu erhöhten Uracilspiegeln im Blut führen kann.

Dies erhöht das Risiko einer falschen Diagnose eines DPD-Mangels, die zu einer Unterdosierung von 5-FU und damit zu einer verminderten Wirksamkeit der Behandlung führen kann.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 46 vom 24.10.2024

Rote-Hand-Brief zu Medroxyprogesteronacetat wegen Meningeomrisiko und Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos:

Unter hohen Dosen von Medroxyprogesteronacetat besteht ein erhöhtes Meningeomrisiko, hauptsächlich nach längerer Anwendung (mehrere Jahre). Dies betrifft alle injizierbaren Formulierungen und Darreichungsformen zum Einnehmen mit ≥ 100 mg:

- Patientinnen, die hochdosiertes Medroxyprogesteronacetat erhalten, sollen auf Anzeichen und Symptome eines Meningeoms überwacht werden.
- Bei der Anwendung von Medroxyprogesteronacetat zur Empfängnisverhütung oder bei nicht-onkologischen Indikationen:
 - Hochdosierte Medroxyprogesteronacetat-haltige Arzneimittel sind bei Patientinnen mit Meningeom oder einem Meningeom in der Vorge-schichte kontraindiziert.

- Wenn bei einer Patientin unter hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung abgebrochen werden.
- Bei der Anwendung von Medroxyprogesteronacetat in *onkologischen Indikationen*:
 - Wenn bei einer Patientin unter hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat ein Meningeom diagnostiziert wird, sollte die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung sorgfältig unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos abgewogen werden.

Diese Empfehlungen gelten nicht für niedrig dosierte Darreichungsformen zum Einnehmen (< 100 mg Medroxyprogesteronacetat), für die derzeit keine neuen Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines Meningeomrisikos festgestellt wurden. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 42 vom 9.10.2024

Rote-Hand-Brief zu **Voxelotor** (Oxbryta, Pfizer): Die Zulassung von Oxbryta wird in der Europäischen Union (EU) als Vorsichtsmaßnahme ausgesetzt, solange das Nutzen-Risiko-Verhältnis überprüft wird. Dies erfolgt aufgrund neuer Daten aus zwei registerbasierten Studien, die auf ein potenzielles Risiko vasookklusiver Krisen deuten, sowie aufgrund tödlicher Ereignisse unter Voxelotor in klinischen Studien. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 41 vom 7.10.2024

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

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Abrocitinib** (Cibinqo, Pfizer) bei dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen“: *Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dupilumab*

(ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) *ist nicht belegt*. Mitteilung des G-BA vom 17.10.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Dabrafenib** (Finlee, Novartis) in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von einem Jahr:

- mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen oder
- mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben:

Dabrafenib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Bei Patienten mit LGG ohne vorherige Behandlung besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

In allen anderen Indikationen besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen*, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Mitteilung des G-BA vom 17.10.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Luspatercept** (Reblozyl, Bristol Myers Squibb) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko“:

- Bei Patienten, die bisher keine erythropoiesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
- Bei Patienten mit MDS ohne Ringsideroblasten, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 17.10.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) bei NSCLC:

- In Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*, unabhängig davon, ob die Tumorzell-PD-L1- Expression größer oder kleiner als 1 % ist.
- Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko *nach* vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 17.10.2024

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Trametinib** (Spexotras, Novartis) in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von einem Jahr:

- mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen oder
- mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

Trametinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Bei Patienten mit LGG ohne vorherige Behandlung besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

In allen anderen Indikationen besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen*, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Mitteilung des G-BA vom 17.10.2024

Bettina Christine Martini, Legau