

EMA: Zulassung erfolgt für

- **Aprocitentan** (Jeraygo, Idorsia Pharm) bei resistenter Hypertonie (siehe Notizen Nr. 06/24)
- **Plitidepsin** (Aplidin, PharmaMar) bei multiplem Myelom
- **Vibegron** (Obgensa, Pierre Fabre) bei überaktiver Blase (siehe Notizen Nr. 06/24)

CHMP-Meeting-Highlights im Juli 2024

Zulassungsempfehlung für Ciclosporin (Vevizye, Novaliq): Die immunsuppressiven Augentropfen sollen indiziert sein zur Behandlung eines mittelschweren bis schweren Sicca-Syndroms (Keratokonjunktivitis sicca) bei erwachsenen Patienten, die trotz Behandlung mit Tränenersatzmitteln keine Besserung erfahren haben.

Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungsempfehlung für Delgocitinib (Anzupgo, Leo Pharma): Der Janus-Kinase-Hemmer zur äußerlichen Anwendung in Form einer Creme soll indiziert sein zur Behandlung des mittelschweren bis schweren chronischen Handekzems bei Erwachsenen, bei denen die Anwendung topischer Glucocorticoide unzureichend oder nicht geeignet ist.

Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungsempfehlung für Elafibranor (Iqirvo, Ipsen Pharma): Der PPAR-Agonist soll indiziert sein zur Behandlung der primären biliären Cholangitis in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.

Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungsempfehlung für Macitentan/Tadalafil (Yuvanci, Janssen-Cilag): Die fixe Kombination des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Macitentan mit dem selektiven PDE5-Inhibitor Tadalafil soll

indiziert sein als Substitutionstherapie zur Langzeitbehandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III, die bereits mit der Kombination von Macitentan und Tadalafil in Form separater Tabletten behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungsempfehlung für Odevixibat (Kayfanda, Ipsen Pharma): Das Gallentherapeutikum soll indiziert sein zur Behandlung von cholestatischem Pruritus beim Alagille-Syndrom (ALGS) bei Patienten ab 6 Monaten.

Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungsempfehlung für Toripalimab (Loqtorzi, TMC Pharma): Der PD-1-Inhibitor soll indiziert sein

- in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit rezidivierendem, nicht durch eine Operation oder Strahlentherapie behandelbarem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom
- in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resektablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre.

Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungsempfehlung für Zolbetuximab (Vyloy, Astellas): Der antineoplastisch wirksame monoklonale Antikörper soll indiziert sein in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resektablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore Claudin (CLDN)-18,2-positiv sind.

Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Amivantamab (Rybrevant, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Der bispezifische Antikörper soll zukünftig auch in Kombination mit Carboplatin

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.

und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder

Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors angewendet werden können. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Atezolizumab (Tecentriq, Roche) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll zukünftig indiziert sein als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Platin-basierte Therapie nicht in Frage kommt. Bisher war die Anwendung für fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelzellkarzinom oder als adjuvante Behandlung bei NSCLC indiziert. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Binimetinib (Mektovi, Pierre Fabre) *empfohlen*: Der MEK-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein in Kombination mit Encorafenib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation. Außerdem wird Binimetinib bereits bei Melanomen angewendet. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Encorafenib (Braftovi, Pierre Fabre) *empfohlen*: Der BRAF-Serin-Threoninkinase-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation. Encorafenib wird bereits beim Melanom und kolorektalem Karzinom angewendet. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Enfortumab vedotin (Padcev, Astellas) *empfohlen*: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat soll zukünftig auch indiziert sein in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Platin-haltige Chemotherapie in Frage kommen. Bisher war die Therapie nach erfolgter Platin-haltiger Chemotherapie indiziert. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Macitentan (Opsumit, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Das Antihypertonikum soll zukünftig in Form einer 2,5 mg Disperstablette auch als Monotherapie oder in Kombination zur Langzeitbehandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit der WHO-Funktionsklasse II bis III indiziert sein. Für Patienten < 18 Jahren mit einem Gewicht ≥ 40 kg ist nun auch die bereits existierende 10 mg Tablette zugelassen. Bisher wird es bei erwachsenen Patienten angewendet. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Melatonin (Slenyto, Neurim Pharmaceuticals) *empfohlen*: Das Melatonin-Präparat soll zukünftig indiziert sein zur Behandlung von Schlaflosigkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) und/oder neurogenetischen Störungen des mit abweichender Melatoninsekretion im Tagesverlauf und/oder nächtlichem Erwachen, bei denen die Schlafhygienemaßnahmen nicht ausreichen. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der PD1-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung von nicht resektablem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erwachsenen. Pembrolizumab wird außerdem bei vielen onkologischen Indikationen eingesetzt. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Rilpivirin (Edurant, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Das HIV-Therapeutikum soll als 25 mg Filmtablette in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) zusätzlich auch bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg ohne bekannte Mutationen, die mit einer Resistenz gegen nicht-nukleosidische Re-

verse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) einhergehen und mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, indiziert sein. Für Kinder ab 2 Jahren und ab einem Gewicht von 14 kg bis unter 25 kg steht zudem eine neue Disperstablette mit 2,5 mg zur Verfügung.

Bisher war die Anwendung auf nicht vorbehandelte Patienten beschränkt und bei Kindern galt ein Alterslimit von mindestens 12 Jahren. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für RSV-Impfstoff (Arexvy, GSK) *empfohlen*: Der RSV (respiratorisches Synzytialvirus)-Impfstoff soll zukünftig auch bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 59 Jahren mit erhöhtem Risiko für eine RSV-Erkrankung angewendet werden können. Bisher war die Indikation auf Personen ab 60 Jahre begrenzt. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Zulassungserweiterung für Spesolimab (Spevigo, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll zukünftig auch indiziert sein zur Vorbeugung von Schüben der generalisierten Psoriasis pustulosa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt. Mitteilung der EMA vom 26. Juli 2024

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien wegen des Risikos sekundärer Malignome mit T-Zell-Ursprung; betrifft alle CAR-T-Zelltherapien: Idecabtagen vicleucel (Abecma); Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti); Tisagenlecleucel (Kymriah); Brexucabtagen autoleucel (Tecartus); Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)

Im Zusammenhang mit CD-19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien wurde über sekundäre Malignome mit T-Zell-Ursprung berichtet, einschließlich

chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome. Diese traten innerhalb von Wochen bis mehreren Jahren nach der Behandlung auf. Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Die Untersuchung von Gewebeproben von Betroffenen ist wichtig, um den Pathomechanismus genauer zu verstehen. Die derzeit zugelassenen CD19- und BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien werden angewendet zur Behandlung verschiedener hämatologischer Neoplasien. Weltweit wurden bis April 2024 etwa 42 500 Patienten mit diesen Arzneimitteln behandelt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden der EMA 38 Fälle verschiedener T-Zell-Lymphome und T-Zell-lymphatischer Leukämien berichtet. In sieben Fällen konnte das CAR-Konstrukt nachgewiesen werden, was darauf hindeutet, dass die CAR-T-Zelltherapie an der Krankheitsentwicklung beteiligt war und eine Insertionsmutagenese stattgefunden haben könnte. Weitere Untersuchungen sind wünschenswert, um zugrunde liegende Mechanismen und beitragende Faktoren aufzuklären. AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 29 vom 18.7.2024

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

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Elranatamab** (Elrexfio, Pfizer) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem*

und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei vorangegangene 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 4.7.2024

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Evinacumab** (Evkeeza, Ultragenyx) bei zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren sowie von Kindern ab 5 bis < 12 Jahren als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie: Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen oder Kindern ist ein Zusatznutzen nicht belegt.* Mitteilung des G-BA vom 4.7.2024

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Pegzilarginase** (Loargys, Immedica Pharma) zur Behandlung von Arginase-1-Mangel, auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren: Pegzilarginase 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 4.7.2024

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/>]

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Vamorolon** (Agamree, Santhera Pharmaceuticals) zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie bei Patienten ab 4 Jahren. Vamorolon 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 4.7.2024

Bettina Christine Martini, Legau