

EMA: Zulassung erfolgt für

- **Quizartinib** (Vanflyta, Daiichi Sankyo) bei neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (FLT3-ITD-positiv) (siehe Notizen Nr. 11/2023)
- **Pirtobrutinib** (Jaypirca, Lilly) bei Mantelzellymphom (siehe Notizen Nr. 6/2023)

CHMP-Meeting-Highlights im November 2023

Zulassungsempfehlung für Momelotinib (Omjjara, GlaxoSmithKline): Der Proteinkinaseinhibitor soll indiziert sein für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polyzythämia-vera-Myelofibrose oder postessenzieller Thrombozythämie-Myelofibrose leiden und noch nicht mit Janus-Kinase(JAK)-Inhibitoren behandelt wurden oder die bereits mit Ruxolitinib vorbehandelt waren.

Momelotinib wurde als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.
Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungsempfehlung für Rozanolixizumab (Rystiggo, UCB Pharma): Das Immunsuppressivum soll indiziert sein als Ergänzung zur Standardtherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor (AChR) oder die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen. Rozanolixizumab wurde als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.
Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

- Zulassungsempfehlung für Trametinib** (Spexotras, Novartis): Der Proteinkinaseinhibitor soll indiziert sein bei:
- Niedriggradigem Gliom (LGG) in Kombination mit Dabrafenib für die Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.
 - Hochgradigem Gliom (HGG) in Kombination mit Dabrafenib für die

Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

Trametinib wurde als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.
Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für Avapritinib (Ayvakyt, Blueprint Medicines) empfohlen: Der Tyrosinkinasehemmer soll zukünftig auch indiziert sein für die Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die durch symptomatische Behandlung nur unzureichend kontrolliert werden können. Bisher ist Avapritinib bei fortgeschrittener systemischer Mastozytose indiziert sowie bei nichtresezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren.

Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für Empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim) empfohlen: Zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes als Ergänzung zu Diät und Bewegung soll Empagliflozin zukünftig auch bei Kindern ab 10 Jahren indiziert sein. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für Evinacumab (Evkeeza, Ultragenyx) empfohlen: Der Lipidsenker soll zukünftig auch bei pädiatrischen Patienten ab 5 Jahren indiziert sein als Ergänzung zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). Bisher ist der monoklonale Antikörper bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten indiziert.

Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für Influenza-Impfstoff (Fluad Tetra, Seqirus Niederlande) empfohlen: Der Grippe-Impfstoff soll

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.

zukünftig indiziert sein zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen ab 50 und nicht mehr wie bisher ab 65 Jahren.
Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für Patiromer (Veltassa, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma) empfohlen: Das Mittel zur Behandlung einer Hyperkaliämie soll in der neuen Darreichungsform und Stärke mit 1 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zugelassen werden und indiziert sein bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Bisher gibt es das Pulver nur mit 8,4 oder 16,8 sowie 25,2 g für die Behandlung von Erwachsenen.

Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) empfohlen: Der PD-1-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein bei erwachsenen Patienten zur Erstbehandlung von lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Gallengangskarzinom in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin.

Pembrolizumab ist bereits bei vielen anderen Krebserkrankungen zugelassen. Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für proteolytische Enzyme, angereichert mit Bromelain (NexoBrid, MediWound Deutschland) empfohlen: Das Pulver zur Herstellung eines Wundgels soll zukünftig in allen Altersgruppen indiziert sein zur Entfernung von Schorf mit tiefen teilweisen und vollständigen thermischen Verbrennungen. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für Talazoparib (Talzenna, Pfizer) empfohlen: Der PARP-Inhibitor soll zukünftig auch in Kombination mit Enzalutamid indiziert sein zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Bisher ist Talazoparib bei Brustkrebs indiziert.

Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Zulassungserweiterung für Tirzepatid (Mounjaro, Eli Lilly) empfohlen: Der

duale Agonist (an GLP-1 [Glucagon-Like Peptide 1]- und GIP [Glucose-abhängiges Insulinotropes Peptid]-Rezeptoren) soll zukünftig auch im Bereich Gewichtsmanagement indiziert sein:

Als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität zur Gewichtskontrolle einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung bei Erwachsenen mit einem anfänglichen Body-Mass-Index (BMI) von

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Adipositas) oder
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ (Übergewicht) bei Vorliegen mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung (z. B. Bluthochdruck, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes)

Bisher ist Tirzepatid zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 10. November 2023

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für gereinigtes rekombinantes ADAMTS13-Enzym (Adzynma, Takeda Pharmaceuticals): Das rekombinante (gentechnisch veränderte) Proteinprodukt wurde zugelassen für die prophylaktische oder bedarfsgerechte Enzyersatztherapie (ERT) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit angeborener thrombotischer thrombozytopenischer Purpura (cTTP), einer seltenen und lebensbedrohlichen Blutgerinnungsstörung.

Adzynma wurde mit vorrangiger Prüfung seltener pädiatrischer Krankheiten sowie mit „Orphan“- „Priority Review“- und „Fast Track“-Status behandelt. Mitteilung der FDA vom 9.11.2023

Zulassung für Chikungunya-Impfstoff (Ixchiq, Valneva Austria): Der Impfstoff wurde zugelassen zur Vorbeugung von Erkrankungen durch das Chikungunya-Virus für Personen ab 18 Jahren, bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dem Virus ausgesetzt zu sein. Das Virus wird

hauptsächlich durch Stiche infizierter Mücken übertragen.

Ixchiq wurde mit „Fast Track“- und „Breakthrough-Therapie“-Status in einem vorrangigen Prüfungsverfahren zugelassen. Mitteilung der FDA vom 9.11.2023

Zulassung für Tirzepatid (Zepbound, Eli Lilly): Der einmal wöchentlich zu verabreichende GLP-1- und GIP-Agonist wurde zugelassen zur Gewichtskontrolle zusätzlich zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität bei Erwachsenen mit Adipositas (BMI von 30 kg/m^2 oder mehr) oder Übergewicht (BMI von 27 kg/m^2) mit mindestens einer gewichtsbedingten Erkrankung (z. B. Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes oder hoher Cholesterinspiegel).

Zepbound wurde mit „Priority Review“- und „Fast Track“-Status behandelt.

Mitteilung der FDA vom 8.11.2023

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Drug Safety Mail der AkdÄ zu

Hydroxyethylstärke(HES)-haltigen Infusionslösungen: Eine Überprüfung der Sicherheit HES-haltiger Infusionslösungen (kolloidale Volumenersatzmittel) ergab 2013 ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen und Mortalität bei Sepsis oder kritischen Erkrankungen. Die Indikation wurde daher eingeschränkt auf die Behandlung der Hypovolämie aufgrund eines akuten Blutverlusts, wenn Kristalloide allein als nicht ausreichend erachtet werden. Zudem wurden neue Kontraindikationen wie Sepsis, Nierenfunktionsstörung oder kritische Erkrankungen eingeführt. Ein aktueller Rote-Hand-Brief informiert über weitere risikomindernde Maßnahmen:

- HES-haltige Produkte sollen ausschließlich in den zugelassenen Anwendungsgebieten angewendet und Beschränkungen, insbesondere Gegenanzeigen, strikt eingehalten werden.
- HES-haltige Infusionslösungen sollen nicht (prophylaktisch) angewendet

werden, wenn kein akuter Blutverlust vorliegt, z. B. zur Vorbeugung von Hypotonie bei Kaiserschnitt sowie bei der Vorbereitung der Herz-Lungen-Maschine auf die extrakorporale Zirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen.

- Die Anwendung soll gemäß den Inhalten der verpflichtenden jährlichen Schulungen erfolgen.

Trotz verschiedener risikomindernder Maßnahmen und Indikationseinschränkungen zeigte eine Arzneimittelanwendungsstudie, dass die Produktinformationen, einschließlich der Kontraindikationen, weiterhin in hohem Maße nicht beachtet wurden. Um die Risiken im Zusammenhang mit der Off-Label-Anwendung zu vermeiden, beschloss die Europäische Kommission daher 2022 das Ruhen der Zulassungen HES-haltiger Produkte und legte Bedingungen für die Aufhebung des Ruhens der Zulassung fest. In Deutschland wurde die Anordnung des Ruhens seinerzeit für 18 Monate aufgeschoben (siehe Drug Safety Mail 2022–30). Inzwischen hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) entschieden, das Ruhen der Zulassung aufzuheben.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 58 vom 21.11.2023

Drug Safety Mail der AkdÄ zu

Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln aufgrund eines erhöhten Risikos für Vorhofflimmern bei kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren: Unter der Behandlung mit Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln besteht im Vergleich zu Placebo ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren:

- Das beobachtete Risiko für Vorhofflimmern war bei einer Dosis von 4 g/Tag am höchsten.
- Wenn Symptome von Vorhofflimmern (wie Benommenheit, Asthenie, Herzklopfen oder Kurzatmigkeit) auftreten, sollten Patienten einen Arzt oder eine Ärztin aufsuchen.

- Bei Vorhofflimmern sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Das Risiko wurde in systematischen Übersichten und Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien, die insgesamt mehr als 80 000 Patienten zumeist mit kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren einschlossen, im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die Produktinformationen von Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln werden aktualisiert.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 55 vom 16.11.2023

Drug Safety Mail der AkdÄ zu Topiram zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft: Topiram kann bei Anwendung in der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen, fetale Wachstumsbeeinträchtigungen sowie möglicherweise neuropsychiatrische Entwicklungsstörungen verursachen. Deswegen werden neue Kontraindikationen und ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingeführt:

- Zur Behandlung von Epilepsie ist die Anwendung in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer es ist keine geeignete Alternative verfügbar. Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden, ist Topiram ebenfalls kontraindiziert. Ausgenommen sind – nach umfassender Aufklärung – Frauen, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft planen.
- Zur Prophylaxe von Migräne gelten die bestehenden Kontraindikationen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Während der Behandlung und für mindestens vier Wochen nach Beendigung sollte mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden, einschließlich Barrieremethode, angewendet werden. Wegen möglicher Wechselwirkungen sollte bei Anwendung systemischer hormoneller Kontrazeptiva zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden.

Die Behandlung von Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung von Epilepsie oder Migräne erfahren ist. Wenn Patientinnen im gebärfähigen Alter bereits Topiram anwenden, sollte die Behandlung neu bewertet und die Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sichergestellt werden. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte mindestens einmal pro Jahr evaluiert werden. Patientinnen und ggf. deren Eltern/Betreuungspersonen sollten über das Risiko aufgeklärt werden. Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen soll dabei helfen, eine Topiram-Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 52 vom 2.11.2023

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

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi, Bristol-Myers Squibb) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind:

- Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen: *Es besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*
- Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 16.11.2023

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/>]

Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für das Orphan-Drug **Luspatercept** (Reblozyl, Bristol-Myers Squibb) nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze in zwei Indikationen:

- Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in beiden Indikationen eine

bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung herangezogen.

Mitteilung des G-BA vom 2.11.2023

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Loncastuximab tesirin***

(Zynlonta, Swedish Orphan Biovitrum) als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien:

- Bei Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Bei Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen: Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Mitteilung des G-BA vom 2.11.2023

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (erstmalige Dossierpflicht) für **Tixagevimab/Cilgavimab***

(Evusheld, AstraZeneca) zur Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die gemäß § 2 Absatz 1 COVID-19-Vorsorgeverordnung einen Anspruch auf Versorgung mit

diesem Arzneimittel haben: *Ein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten ist nicht belegt.*

Mitteilung des G-BA vom 2.11.2023

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Setmelanotid***

(Imcivree, Rhythm Pharmaceuticals) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren“: Setmelanotid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Es besteht ein *Anhaltspunkt* für einen *nichtquantifizierbaren Zusatznutzen*, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Mitteilung des G-BA vom 2.11.2023

Bettina Christine Martini, Legau