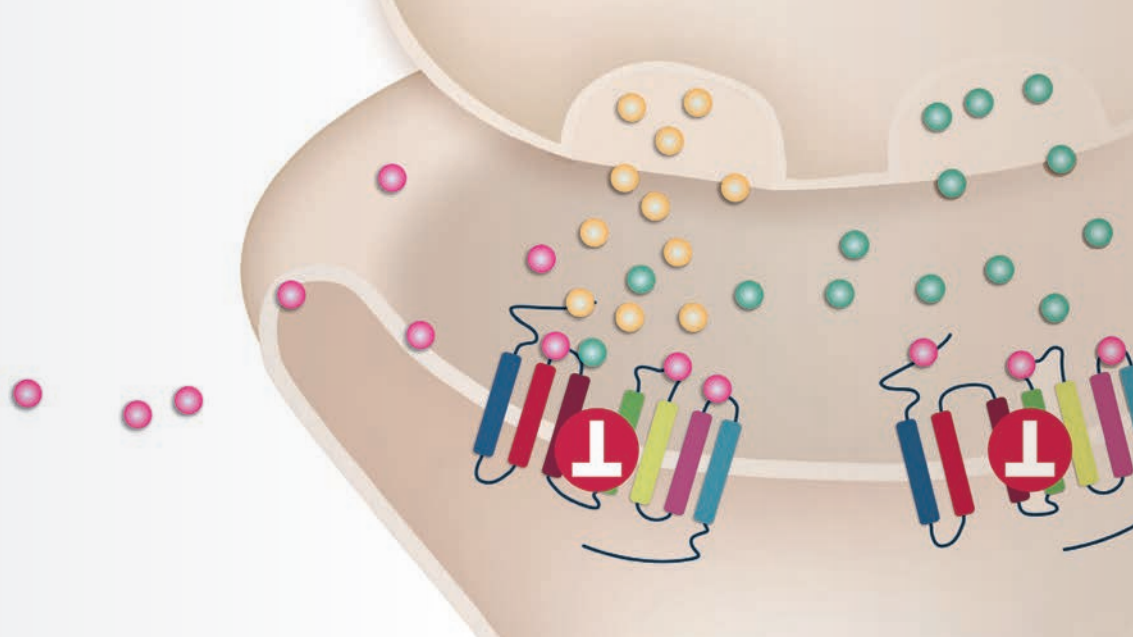




Monika Neubeck

# Neue Arzneimittel 2022–2023

WVG

Wissenschaftliche  
Verlagsgesellschaft  
Stuttgart





Monika Neubeck

---

# Neue Arzneimittel

2022–2023

Von

Monika Neubeck, Kaiserslautern

Mit 86 Abbildungen

## Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

## Anschrift der Autorin

Dr. Monika Neubeck  
Stelzenberger Weg 16  
67661 Kaiserslautern

### Hinweis

Um die Lesbarkeit des Buches zu verbessern, verzichten wir auf die gleichzeitige Nennung männlicher und weiblicher Sprachformen. Alle personenbezogenen Begriffe beziehen sich unterschiedslos auf Menschen jeden Geschlechts.

Alle Links zu externen Inhalten wurden zum Zeitpunkt der Drucklegung gewissenhaft überprüft. Wir bitten jedoch um Verständnis, dass der Verlag keinen Einfluss auf die dauerhafte Verfügbarkeit externer Online-Ressourcen hat und demzufolge keinen zeitlich unbegrenzten Zugang zu diesen Inhalten gewährleisten kann.

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autorin und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

ISBN 978-3-8047-4533-9 (Print)

ISBN 978-3-8047-4537-7 (E-Book, PDF)

© 2024 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
<https://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de>  
Printed in Germany

Programmplanung: Dr. Tim Kersebohm  
Lektorat: Silvia Rädlein, Lisa K. Rebenstock  
Redaktion DAZ: Dr. Carolina Kusnick  
Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen  
Druck und Bindung: Aumüller Druck GmbH & Co. KG, Regensburg  
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin  
Grafiken und Umschlagabbildung: Gesine Oberst, Stuttgart



VDM<sup>+</sup>

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Vorwort</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>XIII</b> |
| <b>1 Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>1</b>    |
| Für Erwachsene und Kinder ab zwei Jahren, die unter einer erworbenen moderaten bis schweren aplastischen Anämie leiden, steht seit November 2022 das Präparat Atgam® mit equinem Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin zur Verfügung. Die Zubereitung ist als Teil einer standardmäßigen immunsuppressiven Therapie für Patienten mit bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie vorgesehen, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation ungeeignet sind oder für die kein geeigneter Spender verfügbar ist. |             |
| <b>2 Ciltacabtagen Autoleucel</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>7</b>    |
| Für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms ist ab Februar 2023 das CAR-T-Zell-Präparat der zweiten Generation Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®) auf dem deutschen Markt eingeführt worden. Die für jeden Patienten individuell hergestellte „lebende“ Immunzell-Therapie auf Basis autologer T-Zellen wird nach mindestens drei erfolglosen systemischen Behandlungen einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines CD38-Antikörpers eingesetzt.                       |             |
| <b>3 Cipaglusidase alfa</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>14</b>   |
| Patienten mit Morbus Pompe leiden unter einem genetisch bedingten Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase. Für die langfristige Enzyersatztherapie steht seit August 2023 das Präparat Pombiliti® mit der modifizierten rekombinanten Form Cipaglusidase alfa zur Verfügung. Die Zubereitung wird bei Pompe-Patienten mit der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD) in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat angewendet.                                                                                 |             |
| <b>4 Daridorexant</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>20</b>   |
| Der Wirkstoff Daridorexant (Quviviq®) ist für Erwachsene mit Schlafstörungen indiziert, deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und bei denen die Leistungsfähigkeit am Folgetag stark beeinträchtigt ist. Durch eine einmal tägliche abendliche Einnahme des Orexin-Rezeptor-Antagonisten kann eine Verkürzung der Einschlafzeit und der Wachphasendauer nach Schlafbeginn erreicht werden.                                                                                                                        |             |
| <b>5 Dengue-Virus-Impfstoff</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>27</b>   |
| Erwachsene und Kinder ab vier Jahren können seit Mitte Februar 2023 mit dem tetravalenten Präparat Qdenga® eine vorbeugende Impfung gegen Dengue-Virus-Infektionen erhalten. Nach zweimaliger Applikation des attenuierten Lebendimpfstoffs im Abstand von drei Monaten wird innerhalb von etwa 30 Tagen ein nach derzeitigem Kenntnisstand über mindestens viereinhalb Jahre anhaltender Erkrankungsschutz erreicht.                                                                                                            |             |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>6</b>  | <b>Deucravacitinib</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>32</b> |
|           | Deucravacitinib (Sotyktu®), ein peroral verfügbarer Inhibitor der Januskinase TYK2 (Non-Receptor Tyrosine-Protein Kinase 2), wird bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis angewendet, die für eine systemische Therapie infrage kommen. In klinischen Studien wurde bei etwa der Hälfte der Studienteilnehmer ein erscheinungsfreies oder nahezu erscheinungsfreies Hautbild erreicht.                                                                                                                                                                                           |           |
| <b>7</b>  | <b>Difelikefalin</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>38</b> |
|           | Der $\kappa$ -Opioid-Rezeptor-Agonist Difelikefalin (Kapruvia®) ist für die Behandlung von erwachsenen Hämodialyse-Patienten indiziert, die unter mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit ihrer chronischen Nierenerkrankung leiden. Normalerweise überwindet die Substanz die Blut-Hirn-Schranke nicht in relevantem Ausmaß.                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |
| <b>8</b>  | <b>Elacestrant</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>43</b> |
|           | Der Estrogen-Rezeptor-alpha(ER $\alpha$ )-Antagonist Elacestrant (Orserdu®) wird als Monotherapeutikum zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms angewandt. Die Substanz kommt für Männer und postmenopausale Frauen mit Estrogen-Rezeptor(ER)-positivem und Humaner-Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Typ-2(HER2)-negativem Tumor mit einer aktivierenden Estrogen-Rezeptor-1(ESR1)-Mutation infrage, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie fortgeschritten ist.                                                                        |           |
| <b>9</b>  | <b>Epcoritamab</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>49</b> |
|           | Der bispezifische CD20/CD3-Antikörper Epcoritamab (Tepkinly®) ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) vorgesehen. Die Substanz wird derzeit als Monotherapeutikum nach erfolgloser Vorbehandlung mit mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie eingesetzt.                                                                                                                                                                                                                 |           |
| <b>10</b> | <b>Eptacog beta</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>55</b> |
|           | Der rekombinante Gerinnungsfaktor VIIa Eptacog beta (aktiviert) (Cevenfacta®) ist für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren zur Behandlung von Blutungsepisoden und zur Prävention von Blutungen bei Operationen oder invasiven Eingriffen indiziert. Er kommt für Patienten mit angeborener Hämophilie A oder B mit hochtitrigen Inhibitoren gegen die Gerinnungsfaktoren VIII oder IX infrage sowie bei Personen mit niedrigtitrigen Inhibitoren, bei denen mit einem hohen anamnestischen Inhibitor-Anstieg oder mit einer refraktären Reaktion auf hohe Dosen von FVIII oder FIX zu rechnen ist. |           |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>11</b> | <b>Etranacogen Dezaparvovec</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>62</b> |
|           | Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®) wird bei Erwachsenen mit mittel-<br>schwerer bis schwerer Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel)<br>angewandt. Das Gentherapeutikum muss nur ein Mal verabreicht werden<br>und kommt für Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte<br>infrage. Als Genfahre dient ein Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5), das<br>eine geringfügig abgewandelte DNA-Sequenz des menschlichen Gerinnungs-<br>faktors IX enthält.                                                                                                                       |           |
| <b>12</b> | <b>Evinacumab</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>68</b> |
|           | Für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit homozygoter familiärer<br>Hypercholesterolämie steht seit September 2023 der Wirkstoff Evinacumab<br>(Evkeeza®) zur Verfügung. Der Antikörper ist gegen das Lipidregulatorprotein<br>Angiopoietin-like Protein 3 (ANGPTL3) gerichtet und wird als Add-on-<br>Therapeutikum zur Senkung des Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterol-<br>Spiegels eingesetzt.                                                                                                                                                                                        |           |
| <b>13</b> | <b>Faricimab</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>73</b> |
|           | Der sowohl gegen Angiopoietin 2 als auch den vaskulären endothelialen<br>Wachstumsfaktor A gerichtete bispezifische Antikörper Faricimab (Vabysmo®)<br>wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter)<br>altersabhängiger Makuladegeneration oder einer Visus-Beeinträchtigung<br>infolge eines diabetischen Makulaödems eingesetzt. Bei den Betroffenen kann<br>eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe erreicht werden.                                                                                                                                            |           |
| <b>14</b> | <b>Ferucarbotran</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>80</b> |
|           | Ferucarbotran (Resotran®) wird bei Erwachsenen als Kontrastmittel im<br>Rahmen von Magnetresonanztomografien verwendet. Das eisenhaltige<br>Diagnostikum ist zur Darstellung fokaler Leberläsionen indiziert, wenn eine<br>kontrastmittelfreie Untersuchung keine eindeutige Diagnose ermöglicht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |
| <b>15</b> | <b>Glofitamab</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>86</b> |
|           | Der bispezifische CD20/CD3-Antikörper Glofitamab (Columvi®) ist für die<br>Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem<br>diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) vorgesehen. Die Substanz<br>wird derzeit als Monotherapeutikum nach Vorbehandlung mit dem CD20-<br>Antikörper Obinutuzumab eingesetzt.                                                                                                                                                                                                                                                              |           |
| <b>16</b> | <b>Ivosidenib</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>92</b> |
|           | Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit<br>einer Isocitrat-Dehydrogenase-1(IDH1)-R132-Mutation, die für eine<br>Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, können seit Juli<br>2023 mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib (Tibsovo®) in Kombination mit dem<br>Nucleosid-Analogon Azacitidin behandelt werden. Auch für bereits vor-<br>behandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem<br>Cholangiokarzinom und derselben IDH1-Mutation ist der Wirkstoff geeignet,<br>hier wird Ivosidenib allerdings als Monotherapeutikum eingesetzt. |           |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>17</b> | <b>Lasmiditan</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>99</b>  |
|           | <p>Lasmiditan (Rayvow®) ist für die Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen vorgesehen. Die Wirkung beruht offenbar auf einer agonistischen Wirkung am serotoninen 5-Hydroxytryptamin-1F(5-HT<sub>1F</sub>)-Rezeptor. Bei etwa 30 bis 40 % der Behandelten kann innerhalb von etwa zwei Stunden Schmerzfreiheit erreicht werden.</p>                                                                                                                                                 |            |
| <b>18</b> | <b>Lonafarnib</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>106</b> |
|           | <p>Für Patienten mit vorzeitiger Alterung aufgrund eines Hutchinson–Gilford–Progerie–Syndroms oder progeroider Laminopathien mit Verarbeitungsfehlern im Zusammenhang mit einer heterozygoten Lamin-A(LMNA)–Mutation mit Progerie–ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24–Mutation ab einem Alter von zwölf Monaten steht nun Lonafarnib (Zokinvy®) zur Verfügung. Der Farnesyltransferase–Inhibitor kann die Lebenserwartung der Betroffenen um einige Jahre verlängern.</p> |            |
| <b>19</b> | <b>Lonaepsomatropin</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>113</b> |
|           | <p>Das Wachstumsfaktor–Präparat Lonaepsomatropin (Skytrofa®) ist für die Behandlung von Wachstumsstörungen zugelassen. Es kommt bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von drei Jahren mit unzureichender Ausschüttung von körpereigenem Wachstumshormon zum Einsatz. Durch das nur einmal pro Woche zu applizierende Lonaepsomatropin wird eine ähnliche Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit wie bei dem täglich anzuwendenden genuinen Somatropin erreicht.</p>                                                                 |            |
| <b>20</b> | <b>Loncastuximab tesirin</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>120</b> |
|           | <p>Das Antikörper–Wirkstoff–Konjugat Loncastuximab tesirin (Zynlonta®) wird als Monotherapie zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B–Zell–Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B–Zell–Lymphoms (HGBL) eingesetzt. Die durch den Antikörperanteil auf Zellen mit CD19–Protein gesteuerte zytotoxische Substanz ist für erwachsene Patienten vorgesehen, die gegenüber mindestens zwei systemischen Behandlungslinien refraktär sind.</p>                                                                 |            |
| <b>21</b> | <b>Maralixibat</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>126</b> |
|           | <p>Patienten mit dem angeborenen Alagille–Syndrom (ALGS) können seit Anfang 2023 mit dem Inhibitor des Gallensäure–Transporters Maralixibat (Livmarli®) behandelt werden. Der peroral verfügbare Wirkstoff ist für Patienten ab einem Alter von zwei Monaten erprobt und führt zur Milderung des quälenden ALGS–assoziierten cholestatischen Pruritus.</p>                                                                                                                                                                               |            |
| <b>22</b> | <b>Maribavir</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>132</b> |
|           | <p>Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) können ab sofort mit dem UL97–Proteinkinase–Inhibitor Maribavir (Livtency®) behandelt werden. Die Substanz kommt für Erwachsene infrage, die sich einer hämatopoetischen</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |

Stammzelltransplantation oder einer Transplantation solider Organe unterzogen haben und die – mit oder ohne Vorliegen einer Resistenz – refraktär gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapieoptionen sind, beispielsweise auf Basis von Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet.

- 23 Mavacamten ..... 138**  
 Erwachsene mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) können seit August 2023 mit dem selektiven Myosin-7-Inhibitor Mavacamten (Camzyos®) behandelt werden. Das peroral verfügbare Präparat ist für Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA(New-York-Heart-Association)-Klassifizierung II bis III vorgesehen und bewirkt bei vielen Betroffenen eine Verbesserung der Symptomatik und der Leistungsfähigkeit.
- 24 Mirikizumab ..... 145**  
 Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, können nun mit dem Interleukin-23-Inhibitor Mirikizumab (Omvo®) therapiert werden. Das Immunsuppressivum wird initial intravenös verabreicht, die Erhaltungstherapie kann über eine subkutane Gabe mittels eines Fertigpens bzw. einer Fertigspritze erfolgen.
- 25 Netarsudil ..... 151**  
 Der Rho-Kinasen-Inhibitor Netarsudil ist zur Behandlung von Erwachsenen mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension indiziert, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil keine ausreichende Senkung des Augeninnendrucks herbeiführen kann. In Deutschland kommt der Wirkstoff im Präparat Roclanda® in Fixkombination mit dem Prostaglandin-F<sub>2α</sub>-Analogon Latanoprost zur Anwendung.
- 26 Nirsevimab ..... 157**  
 Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder können seit September 2023 das Immunglobulin Nirsevimab (Beyfortus®) zur Prävention von respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege erhalten. Das gut verträgliche Präparat mit dem gegen das RSV-Fusionsprotein gerichteten Antikörper dient zur passiven Immunisierung während der ersten RSV-Saison im Leben der Kinder.
- 27 Olipudase alfa ..... 162**  
 Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) vom Typ A/B oder Typ B außerhalb des zentralen Nervensystems können nun mit Olipudase alfa (Xenpozyme®) behandelt werden. Das Enzyersatztherapeutikum wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in zweiwöchentlichen Abständen intravenös gegeben und führt zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik.

- 28 Pegunigalsidase alfa ..... 168**  
 Der Wirkstoff Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) ist für eine langfristige Enzym-ersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus-Fabry-Diagnose vorgesehen. Diese auf einem Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase A beruhende lysosomale Speicherkrankheit führt unbehandelt zur Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung, beispielsweise zu renalen, kardialen und zerebrovaskulären Manifestationen mit Nieren- und Herzversagen sowie Schlaganfällen.
- 29 Ritlecitinib ..... 174**  
 Der peroral verfügbare Wirkstoff Ritlecitinib (Litfulo®) ist für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren indiziert, die unter schwerer Alopecia areata (kreisrundem Haarausfall) leiden. Die Wirkung beruht auf einer irreversiblen Hemmung der Januskinase JAK3 und der Tyrosin-Protein-kinasen-Familie TEC. Bei vielen Betroffenen wird eine deutliche Verbesserung der zugrunde liegenden entzündungsassoziierten Autoimmunerkrankung erreicht.
- 30 Respiratorisches-Synzytial-Virus(RSV)-Impfstoff ..... 181**  
 Erwachsene ab 60 Jahren können seit August 2023 mit dem Impfstoff Arexvy® aktiv gegen das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) immunisiert werden. Das Präparat dient zur Prävention von RSV-assoziierten Erkrankungen der unteren Atemwege. Auf diese Weise werden viele Geimpfte von schweren, teilweise lebensbedrohlichen Erkrankungsverläufen verschont.
- 31 Somapacitan ..... 186**  
 Das Wachstumsfaktor-Präparat Somapacitan (Sogroya®) ist für die Behandlung eines endogenen Wachstumshormon-Mangels zugelassen. Es kommt zur Substitutionstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab drei Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Ausschüttung von körpereigenem Wachstumshormon (Pediatric Growth Hormone Deficiency, GHD) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormon-Mangel (Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD) zum Einsatz.
- 32 Sotrovimab ..... 194**  
 Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg und einem erhöhten Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, können mit dem Antikörper Sotrovimab (Xevudy®) behandelt werden. Der Wirkstoff ist gegen das virale Spikeprotein gerichtet und zur einmaligen Applikation bei Personen mit Vorliegen eines positiven Antigen-Schnell- oder PCR-Tests indiziert, die zu diesem Zeitpunkt keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen.

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>33</b> | <b>Spesolimab</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>199</b> |
|           | Erwachsene Patienten mit Schüben einer generalisierten pustulösen Psoriasis (GPP) können seit Februar 2023 mit Spesolimab (Spevigo®) behandelt werden. Der Antikörper ist gegen den Interleukin-36-Rezeptor gerichtet und wird im Bedarfsfall als Monotherapeutikum einmalig intravenös appliziert.                                                                                                                                                                                                                                          |            |
| <b>34</b> | <b>Sutimlimab</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>205</b> |
|           | Für Erwachsene mit hämolytischer Anämie aufgrund einer Kälteagglutinin-Krankheit (Cold Agglutinin Disease, CAD) steht seit Januar 2023 das Antikörper-Präparat Sutimlimab (Enjaymo®) zur Verfügung. Der Wirkstoff führt zu einer Normalisierung der Hämoglobin-Werte und einem stark reduzierten Bedarf an Bluttransfusionen. Die Zubereitung wird im Rahmen der Erhaltungstherapie alle zwei Wochen intravenös appliziert.                                                                                                                  |            |
| <b>35</b> | <b>Tabelecleucel</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>211</b> |
|           | Für Erwachsene und Kinder ab zwei Jahren mit Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung im Zusammenhang mit einer rezidierten oder refraktären Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektion steht seit Mai 2023 das Immuntherapeutikum Tabelecleucel (Ebvallo®) zur Verfügung. Das Präparat enthält expandierte T-Zellen eines Spenders, die spezifisch gegen mit dem Epstein-Barr-Virus infizierte Zellen gerichtet sind. Die Zubereitung ist für Patienten vorgesehen, die mindestens eine vorherige Behandlung ohne Erfolg erhalten haben. |            |
| <b>36</b> | <b>Talquetamab</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>217</b> |
|           | Der bispezifische Antikörper Talquetamab (Talvey®) ist gegen das Rezeptorprotein GPRC5D (G-protein coupled receptor family C group 5 member D) auf malignen Myelomzellen und das Oberflächenprotein CD3 auf zytotoxischen T-Zellen gerichtet. Er ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom vorgesehen. Die Substanz kommt derzeit als Monotherapeutikum nach erfolgloser Vorbehandlung mit mindestens drei hocheffektiven Therapieregimen zum Einsatz.                              |            |
| <b>37</b> | <b>Teclistamab</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>224</b> |
|           | Der bispezifische Antikörper Teclistamab (Tecvayli®) ist gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) und das Oberflächenprotein CD3 gerichtet. Er ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom indiziert. Die Substanz kommt derzeit als Monotherapeutikum nach erfolgloser Vorbehandlung mit mindestens drei Therapieregimen zum Einsatz, darunter einem immunmodulatorischen Wirkstoff, einem Proteasom-Inhibitor und einem CD38-Antikörper.                                             |            |

**38 Tezepelumab ..... 230**

Der gegen thymisches stromales Lymphopoietin gerichtete monoklonale Anti-körper Tezepelumab (Tezspire®) ist als Add-on-Erhaltungstherapeutikum für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit schwerem Asthma bronchiale geeignet. Die Substanz wird angewendet, wenn die Erkrankung unzureichend auf hoch dosierte inhalative Corticosteroide und weitere Arzneimittel zur Erhaltungstherapie anspricht. Bei den Betroffenen werden eine Reduktion von Asthma-Exazerbationen und eine verbesserte Erkrankungskontrolle erreicht.

**39 Tirzepatid ..... 236**

Tirzepatid (Mounjaro®) ist ein dualer Agonist an Rezeptoren des Glucose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) und des Glukagon-ähnlichen Peptids 1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1). Die Substanz steigert die Glucose-abhängige Insulin-Sekretion und verlangsamt die Magenentleerung. Sie wird bei erwachsenen Patienten eingesetzt, deren Typ-2-Diabetes-Erkrankung trotz Diät und körperlicher Aktivität unzureichend kontrolliert ist. Die subkutane Applikation von Tirzepatid erfolgt einmal wöchentlich.

**40 Tremelimumab ..... 242**

Erwachsene mit fortgeschrittenem bzw. nicht resezierbarem hepato-zellulärem Karzinom oder mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer, NSCLC) können nun mit dem gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) gerichteten Anti-körper Tremelimumab (Imjudo®) behandelt werden. Der Wirkstoff wird als Erstlinien-Therapeutikum derzeit stets in Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor Durvalumab eingesetzt, bei NSCLC-Patienten erfolgt zusätzlich eine platinbasierte Chemotherapie.

**41 Voclosporin ..... 249**

Für erwachsene Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis der Klassen III, IV oder V steht seit Anfang März 2023 der Calcineurin-Inhibitor Voclosporin (Lupkynis®) zur Verfügung. Das Immunsuppressivum kann peroral appliziert werden und wird derzeit stets in Kombination mit dem weiteren Immunsuppressivum Mycophenolat-Mofetil eingesetzt.

**42 Vutrisiran ..... 256**

Erwachsene, die aufgrund einer hereditären Transthyretin(TTR)-vermittelten Amyloidose (hATTR) unter einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 leiden, können nun mit der doppelsträngigen, kleinen interferierenden Ribonukleinsäure Vutrisiran (Amvuttra®) therapiert werden. Das Präparat führt zu einer verringerten Biosynthese des veränderten Proteins Transthyretin, sodass die Ablagerung von pathogenen Amyloiden in verschiedenen Geweben reduziert wird.

**Die Autorin ..... 263**

## Vorwort

---

Der Moment, wenn wieder einmal ein neuer Wirkstoff die Marktreife erhält, hat in der pharmazeutischen Forschung einen ganz besonderen Stellenwert. Meist ist der Weg bis zu diesem Punkt von vielen Jahren harter Arbeit und einer langen Reihe an Misserfolgen gesäumt. Besonders spannend ist es dann, wenn es den Wissenschaftlern wieder einmal gelungen ist, bislang ungekannte Vorgänge im menschlichen Körper zu verstehen und damit die Entwicklung völlig innovativer Wirkstoffe zu ermöglichen.

Für mich als wissenschaftliche Autorin gehört die Beschäftigung mit den neuen Arzneimitteln zu den absolut bevorzugten Projekten. Es ist mir wichtig, die Wirkstoffe möglichst unmittelbar nach ihrer Zulassung zu porträtieren, damit für Kolleginnen und Kollegen in den Apotheken zeitnah alle relevanten Informationen vorliegen. Hierbei geht es bei Weitem nicht nur darum, die Fachinformation griffig aufzuarbeiten. Für mich ist es ein besonderes Anliegen, die oft sehr komplexen Wirk- und Pathomechanismen nicht nur in Textform, sondern auch mithilfe von aussagekräftigen Abbildungen in gut verständlicher Form zu erklären. Zudem gehört zu den einzelnen Wirkstoffportraits auch ein Blick auf die zulassungsrelevanten Studien. Sahnestück jedes Beitrags ist jedoch die Einordnung der Substanzen im Abschnitt „Therapeutische Relevanz“. Hier wird über die jeweilige Grunderkrankung mit Symptomatik und bisherigen Therapieoptionen berichtet und der neue Wirkstoff mit seinen stärksten Konkurrenten – falls vorhanden – verglichen. Auf diese Weise kann der Leser in kurzer Zeit nachvollziehen, ob es sich tatsächlich um eine bahnbrechende Innovation oder nur um ein Analogpräparat handelt, dessen Chancen auf dem Markt möglicherweise begrenzt sind.

Von den in diesem Werk vorgestellten, im Zeitraum zwischen Oktober 2022 und November 2023 neu eingeführten 42 Wirkstoffen handelt es sich in neun Fällen um Krebstherapeutika. Die meisten Substanzen mit Antitumorstoffwirkung sind bidirektionale Antikörper, die wie Golefitamab oder Talquetamab die zytotoxische Wirkung von körpereigenen T-Zellen über die Ausbildung einer immunologischen Synapse auf maligne entartete Zellen umlenken. Weitere häufig vertretene Wirkstoffgruppen sind Immunsuppressiva und Antiviralia. An dieser Stelle besonders hervorgehoben werden sollten Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapeutikum bei schwerem Asthma, Etranacogen Dezaparovect, das erste Gentherapeutikum zur Hämophilie-B-Therapie, das dual wirkende Antidiabetikum Tirzepatid für einen unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 und der neue Dengue-Impfstoff, der einen großen Gewinn für Reisende, aber möglicherweise auch für Bewohner der endemischen Gebiete darstellt.

Über viele Jahre wurden neu auf dem deutschen Markt eingeführte Arzneimittel im Rahmen einer monatlichen Beilage der Deutschen Apotheker Zeitung (DAZ) präsentiert. Seit Herbst 2022 werden die Besprechungen auf [daz.online](https://daz.online) veröffentlicht, sowie ausgewählte Stoffe in einer eigenen DAZ-Rubrik im Heft abgedruckt. Nun war es an der Zeit, diese Beiträge gesammelt in Buchform herauszubringen. Der Leser gewinnt so einen aktuellen und umfassenden Überblick über sämtliche Neueinführungen der zurückliegenden Monate. Der vorliegende Band ist der Start einer neuen Reihe mit regelmäßiger Erscheinungsweise.



## 1 Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd

### Steckbrief

**ATC-Code:** L04AA03

**Name:** Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd (Atgam®)

**Indikation:** Erwachsene und Kinder ab zwei Jahren mit erworbener moderater bis schwerer aplastischer Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie als Teil einer standardmäßigen immunsuppressiven Therapie, wenn keine Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) besteht oder wenn kein geeigneter HSZ-Spender verfügbar ist.

**Wirkmechanismus:** Immunsuppression

**Stoffklasse:** selektive Immunsuppressiva

**Zulassungsinhaber:** Pfizer Pharma GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin

**Hersteller/Endfreigabe:** Pfizer Pharma GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin

**Kontaktadresse in Deutschland:** Pfizer Pharma GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin

**Darreichungsformen:** Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**Packungsgrößen, Preis und PZN:** fünf Ampullen mit 5 ml Konzentrat, Preis noch nicht mitgeteilt (nur krankenhausversorgende Apotheken), PZN 11309410

**Zusammensetzung:** 50 mg/ml equines Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin

**Sonstige Bestandteile:** Glycin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts), Salzsäure (zur Anpassung des pH-Werts)

**Zulassungsnummer:** PEI.H.12030.01.1

**Datum der Markteinführung:** 1. November 2022

**Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise:** im Kühlschrank vor Licht geschützt im Umkarton aufbewahren (2 bis 8 °C), nicht einfrieren  
Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden nach Anbruch bei 25 °C nachgewiesen.

**Dauer der Haltbarkeit:** zwei Jahre

**Verschreibungsstatus:** verschreibungspflichtig



## Indikationen

Erwachsene und Kinder ab zwei Jahren mit erworbener moderater bis schwerer aplastischer Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie als Teil einer standardmäßigen immunsuppressiven Therapie, wenn keine Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) besteht oder wenn kein geeigneter HSZ-Spender verfügbar ist.

## Wirkungen und Wirkungsmechanismus

Bei einer aplastischen Anämie handelt es sich um eine hypozelluläre Störung der Knochenmarkfunktion. Als Folge kommt es zu einer Panzytopenie mit einem absoluten Mangel an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Erfahrungsgemäß kann der Erkrankungsverlauf durch eine Immunsuppression verbessert werden. Das im November 2022 auf dem deutschen Markt eingeführte Arzneimittel Atgam® mit Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd besteht aus Antikörpern, die eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine auf der Oberfläche von Lymphozyten binden. Zudem findet eine Bindung an Granulozyten, Thrombozyten und Knochenmarkszellen statt. Der genaue Wirkmechanismus der resultierenden Immunsuppression ist bislang nicht verstanden. Als primärer Auslöser wird eine Depletion von zirkulierenden Lymphozyten, insbesondere von T-Lymphozyten, vermutet, die durch eine komplementabhängige Lyse und/oder eine aktivierungsinduzierte Apoptose ausgelöst werden soll. Als weitere mögliche Ursache für die Immunsuppression wird die Bindung der Immunglobuline an Lymphozyten diskutiert, die zu einem partiellen Abschalten der Immunantwort führt. Ein zusätzlicher Effekt des Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulins ist eine direkte Stimulation des Wachstums hämatopoetischer Stammzellen und eine Freisetzung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie Interleukin 3 und Granulozyten- sowie Monozyten-Kolonien-stimulierender Faktor. Auch dies trägt teilweise zur Besserung der Aplastische-Anämie-Symptomatik bei.

## Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Vor Behandlungsbeginn ist eine Prämedikation aus Corticosteroiden, Antihistaminika und Antipyretika angeraten. Im Anschluss wird die verdünnte, auf 20 bis 25 °C angewärmte Immunglobulin-Zubereitung langsam über einen Inline-Filter intravenös, vorzugsweise in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss, appliziert. Erwachsene und Kinder ab zwei Jahren erhalten gleichermaßen eine Gesamtdosis von 160 mg/kg Körpergewicht als Teil einer standardmäßigen immunsuppressiven Therapie, meist mit Ciclosporin. Die Dosis kann auf vier, acht oder zehn Tage verteilt werden. Die empfohlene Infusionsdauer einer 40-mg/kg-Dosis beträgt zwölf bis 18 Stunden. Während und nach der Applikation muss eine Überwachung auf Nebenwirkungen wie Anaphylaxie einschließlich Atemnot, Zytokin-Freisetzungs-Syndrome, Thrombozytopenie und Neutropenie stattfinden. Die Behandlung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgt entsprechend den Leitlinien symptomorientiert. In leichteren Fällen kann die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden, bei schweren Verläufen ist ein Abbrechen der Therapie zu erwägen.

**Erwachsene:** 160 mg/kg Körpergewicht verteilt auf vier, acht oder zehn Tage

Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren: 160 mg/kg Körpergewicht verteilt auf vier, acht oder zehn Tage

**Ältere Patienten:** Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz: Zur Behandlung von Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor. Bei Aplastische-Anämie-Patienten mit weiteren hämatologischen Anomalien wurden unter der Anwendung von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin abnorme Leber- und Nierenfunktionstests beobachtet.

**DDD:** 1,05 g parenteral

## Gegenanzeigen, Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen equines Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin oder andere Präparate mit Gammaglobulinen vom Pferd besteht eine Kontraindikation.

## Nebenwirkungen

Während und nach der Anwendung des Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulins kommt es sehr häufig zu Infektionen, Neutropenie, Serumkrankheit, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhö, Hautausschlägen, Arthralgien, Ödemen, Fieber, Schmerzen, Schüttelfrost sowie zu anomalen Leberfunktionstests. Häufig wird über Sepsis, Herpes-simplex-Infektionen, Hämolyse, Leukopenie, Lymphadenopathie, Hyperglykämie, Konvulsionen, Synkopen, Parästhesien, Schwindelgefühle, Bradykardie, Tachykardie, Hypotonie, Thrombophlebitis, Pleuraergüsse, Dyspnoe, Epistaxis, Husten, gastrointestinale Blutungen, Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Brustkorbschmerz, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Pruritus, Urtikaria, Myalgie, Rückenschmerzen, Proteinurie, Unwohlsein und anomale Nierenfunktionstests berichtet. Seltener auftretende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse können Virushepatitis, Epstein-Barr- bzw. Zytomegalie-Virus-Infektionen, anaphylaktische Reaktionen, Enzephalitis, Periorbitalödem, dekompensierte Herzinsuffizienz, tiefe Venenthrombosen, Lungenödem, Apnoe, gastrointestinale Perforationen, akutes Nierenversagen, Nierenarterienthrombosen und Nierenrisse sein.

## Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Interaktionen wurden nicht durchgeführt. Beim Absetzen der begleitenden immunsuppressiven Therapie muss mit zuvor maskierten Reaktionen auf das Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin gerechnet werden. Eine sorgfältige Überwachung ist daher angeraten. Impfungen werden bei gleichzeitiger Behandlung mit Atgam® wegen der Gefahr eines reduzierten Impferfolgs und potenzieller Infektionen durch Lebendimpfstoffe nicht empfohlen. Auf ein optimales Intervall zwischen Impfung und immunsuppressiver Behandlung ist zu achten.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Durch eine langsame intravenöse Applikation der Zubereitung in zentrale Venen mit einem hohen Durchfluss ist es möglich, die Inzidenz von Phlebitiden und Thrombosen zu verringern. Besondere Vorsicht ist bei Hochrisikopatienten für eine systemische Anaphylaxie geboten, wenn die Immunglobulin-Therapie trotz Vorliegen eines positiven Hauttests durchgeführt wird. Das immunsuppressive Therapeutikum kann im Zusammenhang mit der Grunderkrankung aplastische Anämie zu opportunistischen Infektionen führen. Eine engmaschige Überwachung auf Sepsen sowie Reaktivierungen von Zytomegalie-, Epstein-Barr- und Herpes-simplex-Virus-Infektionen ist angeraten. Die Behandlung mit Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin kann eine bereits vorliegende

Thrombozytopenie und Neutropenie verschlimmern. In seltenen Fällen ist das Immunglobulin mit potenziell tödlich verlaufenden Zytokin-Freisetzungs-Syndromen und schwerwiegenden immunvermittelten Reaktionen assoziiert. Bei ersten Anzeichen einer Anaphylaxie oder anderen infusionsassoziierten Reaktionen wie Hautausschlägen, Arthralgien, Pyrexie, Schüttelfrost und Schmerzen sind umgehend geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten. Trotz einer Anwendung effektiver Aufbereitungstechniken besteht bei der Herstellung von Atgam® ein Restrisiko für die Übertragung von infektiösen humanen und equinen Erregern, insbesondere von Viren.

### Schwangerschaft und Stillzeit

**Schwangerschaft:** Aufgrund bislang nur sehr begrenzter Erfahrungen sollte die Anwendung von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd bei schwangeren Frauen vermieden werden. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu zehn Wochen nach Beendigung der Therapie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

**Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob equine Immunglobuline in die menschliche Muttermilch übergehen. Obwohl toxikologische Daten aus Tierexperimenten keinen Übertritt angezeigt haben, sollte zur Sicherheit eine Entscheidung getroffen werden, ob auf das Stillen oder die Immunglobulin-Therapie verzichtet werden soll.

**Fertilität:** Untersuchungen an Javaneraffen mit therapeutischen Dosen von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd ergaben keine Hinweise auf Beeinträchtigungen der männlichen oder weiblichen Fertilität.

### Pharmakokinetik

**Resorption:** Das Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin wird stets intravenös appliziert, daher beträgt die Bioverfügbarkeit 100 %.

**Proteinbindung, Verteilung:** Die im Präparat Atgam® enthaltenen Antikörper binden an Proteine auf der Oberfläche von Lymphozyten, Granulozyten, Thrombozyten und Knochenmarkzellen. Natives Immunglobulin verteilt sich überwiegend im vaskulären und perivaskulären Raum.

**Metabolismus:** Das Immunglobulin unterliegt dem physiologischen Katabolismus zu kürzeren Peptiden und einzelnen Aminosäuren, die in den Nährstoffpool übergehen.

**Exkretion:** Die Eliminationshalbwertszeit von equinem Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin liegt zwischen 1,5 und 13 Tagen.

### Zulassungsrelevante Studien

Die Zulassung von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd beruht in erster Linie auf fünf klinischen Studien mit 332 Patienten mit moderater bis schwerer aplastischer Anämie.

In zwei ältere Untersuchungen aus den 1980er-Jahren (Studien 3-197 und 5000) waren Erwachsene und Kinder mit moderatem Erkrankungsverlauf einbezogen. Sie erhielten das equine Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin als Monotherapie oder in Kombination mit Oxymetholon bzw. Androgen [1]. In der ebenfalls älteren Studie 3-198 mit Patienten mit schwerer aplastischer Anämie wurde das Immunglobulin mit

Oxymetholon, mit oder ohne sogenannte Knochenmarkinfusion, eingesetzt [1]. Die beobachteten Ansprechraten lagen im Bereich von 39 bis 52 %. In Studie 3-197 wurde mit 0 vs. 52 % eine signifikante Überlegenheit gegenüber einer rein unterstützenden Therapie nachgewiesen ( $p < 0,01$ ). Die Jahresüberlebensraten in den Studien 3-197 und 3-198 betrugen 59 bis 83 %, wobei der höhere Wert nach zusätzlicher Gabe einer Knochenmarkinfusion erreicht wurde. In Studie 5000 waren nach zwei Jahren noch 50 % der Patienten unter dem Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin am Leben, nach Anwendung zusammen mit Androgen waren es 55 %.

In zwei neueren Studien aus den Jahren 2009 und 2011 wurden durch die kombinierte Therapie von equinem Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin mit Ciclosporin deutlich bessere Resultate erzielt. Die 77 Teilnehmer der Scheinberg-2009-Studie im Alter von vier bis 78 Jahre mit schwerer aplastischer Anämie erhielten das Immunglobulin und Ciclosporin mit oder ohne das weitere Immunsuppressivum Sirolimus [3]. Nach sechsmonatiger Therapie lag die Gesamtansprechrate in der Gruppe mit Sirolimus bei 51 % und ohne bei 62 %. Nach drei Jahren waren noch 97 bzw. 90 % der Patienten am Leben. Im Rahmen der Untersuchung Scheinberg-2011 wurden 120 nicht vorbehandelte Patienten im Alter von zwei bis 77 Jahre mit schwerer aplastischer Anämie mit Ciclosporin und zusätzlich alternativ mit Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd oder Kaninchen therapiert. Nach sechs Monaten wurden hämatologische Ansprechraten von 68 und 37 % zugunsten des equinen Präparats berichtet ( $p < 0,001$ ). Die entsprechenden Werte für die Gesamtüberlebensraten nach drei Jahren betrugen 96 und 76 % ( $p = 0,04$ ).

## Wirtschaftliche Aspekte

Equines Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin gilt bei aplastischer Anämie ohne Option einer Stammzelltransplantation seit Jahren als Mittel der ersten Wahl. Aufgrund einer fehlenden Alternative erscheint der Einsatz der Medikation angemessen.

## Therapeutische Relevanz

Die aplastische Anämie ist mit einer Jahresinzidenz von etwa zwei Fällen pro einer Million Einwohner eine sehr seltene Erkrankung. Es kommt zur Verdrängung der CD34-positiven hämatopoetischen Stammzellen durch Fettmark (gelbes Knochenmark). Man unterscheidet die angeborene aplastische Anämie und die erworbene Form, die sich in erster Linie zwischen dem 10. und 30. sowie im Bereich des 60. Lebensjahrs manifestiert. Ein gehäuftes Auftreten findet sich in Phasen einer hormonellen Umstellung während der Adoleszenz, zu Beginn des Seniums und im Verlauf einer Schwangerschaft. Weitere Auslöser können eine erhöhte Zahl aktivierter zytotoxischer T-Zellen aufgrund von Infektionen mit Hepatitis-Viren, Epstein-Barr-Viren, Zytomegalie-Viren, Parvo- oder HI-Viren sowie die

Exposition gegenüber Substanzen wie Benzol, Chloramphenicol, Phenylbutazon, Phenytoin, Carbamazepin, Chloroquin, Sulfonamiden, Thyreostatika, Estrogenen, Insektiziden und Schwermetallen sein. Aufgrund der krankungsassoziierten Thrombozytopenie wird als erstes Symptom meist eine erhöhte Blutungsneigung mit Petechien, Hämatomen, Zahnfleisch- und Nasenbluten berichtet. Weiterhin treten verminderte Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, Belastungsdyspnoe, Tachykardie und Schwindel auf. Infektionen mit Ulzera der Mund- und Rachenschleimhaut, nekrotisierender ulzerierender Gingivitis, Pneumonien und Sepsen entstehen meist erst im späteren Verlauf. Bei moderat verminderten Zellzahlen kann zunächst auf eine spontane Erholung gewartet werden. Bei schwerer

aplastischer Anämie kommt es jedoch ohne therapeutische Intervention zu einer progredienten Verschlechterung mit einer Letalität von 70 %. Falls keine Remission eintritt und die Erkrankung fortschreitet, wird daher bei Patienten unter 50 Jahren normalerweise eine hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgeführt, die in den meisten Fällen zur Heilung führt. Bei Erwachsenen liegt die Erfolgsquote bei 60 bis 70 %, bei Kindern sogar bei nahezu 90 %. Allerdings können Stammzelltransplantationen nicht bei allen Patienten stattfinden, oder es steht kein geeigneter Spender zur Verfügung. Bei diesen Betroffenen besteht die Möglichkeit, den Erkrankungsverlauf durch eine Immunsuppression zu verbessern. Seit Jahren gilt hier die Applikation von equinem Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin in Kombination mit Ciclosporin als Therapie der Wahl.

Zumal auch ältere Patienten vorzugsweise immunsuppressiv behandelt werden, ist es umso erfreulicher, dass die auch „Anti-Thymozyten-Globulin vom Pferd“ genannte Zubereitung nun in Deutschland unter dem Namen Atgam® als Fertigpräparat zugelassen wurde. Um erkrankungsassoziierte Komplikationen wie Blutungen und Infektionen zu verhindern, ist in manchen Fällen eine unterstützende Gabe von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten, rekombinantem Erythropoietin und Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren erforderlich. Nach Versagen einer Immunsuppression kann eine drei- bis viermonatige Therapie mit Androgenen versucht werden. Bei refraktärer aplastischer Anämie empfiehlt die Leitlinie die Anwendung des CD52-Antikörpers Alemtuzumab sowie der Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten Eltrombopag oder Romiplostim.

## Literatur

- [1] Fachinformation zu Atgam®, Stand September 2022
- [2] Shin SH, Yoon JH, Yahng SA, Lee SE et al. The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol* 92(6): 817–824, 2013
- [3] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Scheinberg P et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica* 94(3): 348–354, 2009
- [4] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 365(5): 430–438, 2011

## 2 Ciltacabtagen Autoleucl

### Steckbrief

**ATC-Code:** L01XL05

**Name:** Ciltacabtagen Autoleucl (Carvykti®)

**Indikation:** Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

**Wirkmechanismus:** gegen das B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen, BCMA) gerichtetes CAR-T-Zell-Präparat

**Stoffklasse:** andere antineoplastische Mittel

**Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

**Hersteller/Endfreigabe:** Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande

**Kontaktadresse in Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss, Deutschland

**Darreichungsformen:** Infusionsdispersion

**Packungsgrößen, Preis und PZN:** ein Infusionsbeutel, Preis noch nicht mitgeteilt (nur krankenhausversorgende Apotheken), PZN 17594593

**Zusammensetzung:** 3,2 bis 100 Millionen vermehrungsfähige CAR-T-Zellen (Ciltacabtagen Autoleucl)

**Sonstige Bestandteile:** Cryostor CS5 (enthält Dimethylsulfoxid)

**Zulassungsnummer:** EU/1/22/1648/001

**Datum der Markteinführung:** 15. Februar 2023

**Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise:** Ciltacabtagen Autoleucl muss in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -120^\circ\text{C}$ ) gelagert und transportiert werden und eingefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Behandlung des Patienten zur Verfügung stehen. Das aufgetaute Arzneimittel darf nicht geschüttelt, erneut eingefroren oder gekühlt werden. Der Infusionsbeutel ist in einer Kryokassette aus Aluminium zu lagern.

**Dauer der Haltbarkeit:** neun Monate

Nach dem Auftauen muss die Infusion nach maximal 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

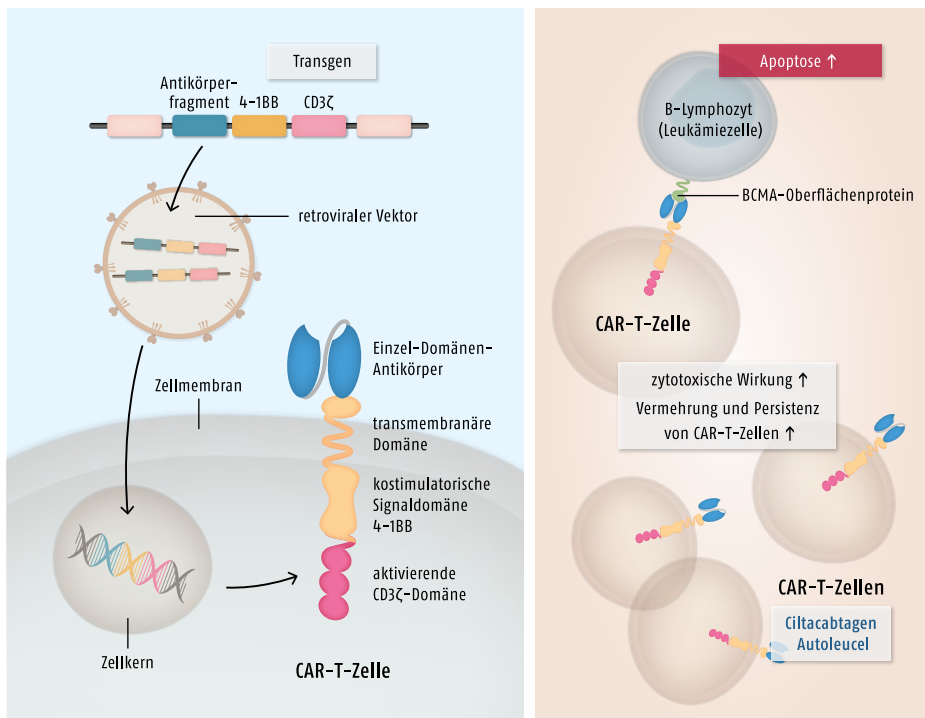
**Verschreibungsstatus:** verschreibungspflichtig

### Indikationen

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

## Wirkungen und Wirkungsmechanismus

Insbesondere maligne entartete Plasmazellen wie auch Myelom-Zellen exprimieren auf ihrer Oberfläche das B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen, BCMA). Diese Tatsache macht man sich bei der autologen Immunzell-Therapie mit Ciltacabtagen Auto-leucel zunutze. Im Rahmen dieser Behandlungsmethode werden aus dem Blut von Myelom-Patienten mittels Apherese T-Zellen gewonnen und außerhalb des Körpers durch retrovirale Transduktion so umprogrammiert, dass sich ihre zytotoxische Aktivität gegen BCMA-positive Zellen richtet (● Abb. 2.1). Das neu in die T-Zellen eingeführte Transgen kodiert für einen chimären Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor, CAR), der sich aus mehreren Strukturelementen zusammensetzt: Die extrazelluläre Domäne besteht aus einer Kette mit zwei Einzel-Domänen-Antikörpern, die zwei verschiedene BCMA-Epitope auf B-Zellen erkennen und mit diesen eine Verbindung herstellen. Die intrazelluläre Komponente CD3 $\zeta$  aktiviert die umprogrammierten T-Zellen und leitet deren zytotoxische Wirkung gegen die Zellen ein. Die ebenfalls intrazelluläre kostimulatorische Signal- domäne 4-1BB verbessert die Persistenz der T-Zellen und verstärkt deren antitumorale Wirkung.



● **Abb. 2.1** T-Zellen aus dem Blut von Patienten mit multiplem Myelom, einer B-Zell-Leukämie, werden außerhalb des Körpers mithilfe eines retroviralen Vektors umprogrammiert (links). Das neu eingeführte Transgen kodiert für einen chimären Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor, CAR). Dessen extrazelluläre Domäne besteht aus einer Kette mit zwei Einzel-Domänen-Antikörpern, die zwei verschiedene Epitope des B-Zell-Reifungsantigens (BCMA) auf B-Lymphozyten erkennen und mit diesen eine Verbindung herstellen. Die intrazelluläre Komponente CD3 $\zeta$  aktiviert die zytotoxische Wirkung der sogenannten CAR-T-Zellen, die weitere intrazelluläre kostimulatorische Signaldomäne 4-1BB verbessert die Persistenz der T-Zellen und verstärkt deren antitumorale Wirkung. Auf diese Weise wird die effektive Zerstörung von BCMA-positiven B-Zellen ermöglicht (rechts).

domäne 4-1BB bewirkt eine verbesserte Expansion und Persistenz der Zellen und sorgt so für einen starken und anhaltenden antitumoralen Effekt. Allerdings tragen auch gesunde Zellen in geringerem Ausmaß das Oberflächenprotein BCMA, sodass Ciltacabtagen Autoleucel auch diese Plasmazellen zerstören und damit Zytopenien auslösen kann.

### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Um die Tumorlast möglichst gering zu halten und damit lebensbedrohliche Zytokin-Freisetzungs-Reaktionen einzugrenzen, erfolgt vor dem Einsatz von Ciltacabtagen Autoleucel über drei Tage eine Chemotherapie zur Lymphozyten-Depletion aus Cyclophosphamid und Fludarabin. Das CAR-T-Zell-Präparat ist fünf bis sieben Tage nach Abschluss dieser Vorbehandlung zu verabreichen. Bei einer Verzögerung von mehr als zwei Wochen muss im Abstand von mindestens drei Wochen eine erneute Lymphozyten-Depletion induziert werden. Zur Abmilderung potenzieller Infusionsreaktionen durch Ciltacabtagen Autoleucel empfiehlt sich eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem H<sub>1</sub>-Antihistaminikum. Der Einsatz von Corticosteroiden sollte wegen der Gefahr eines Wirkverlusts des CAR-T-Zell-Präparats auf lebensbedrohliche Notfälle beschränkt bleiben. Für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms müssen mindestens eine Dosis Tocilizumab sowie eine geeignete Notfallausrüstung verfügbar sein. Die eigentliche Antitumorbehandlung erfolgt durch die intravenöse Gabe einer einzelnen Dosis aus etwa  $0,75 \cdot 10^6$  lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen pro kg Körpergewicht. Diese werden individuell für jeden Patienten hergestellt und sind nur zur autologen Anwendung vorgesehen. Patienten über 100 kg erhalten unabhängig vom Gewicht  $0,5$  bis  $1,0 \cdot 10^8$  Zellen. Insbesondere innerhalb der ersten zehn Tage nach der Applikation von Ciltacabtagen Autoleucel muss, möglichst unter stationären Bedingungen, eine engmaschige Überwachung der Patienten bezüglich Anzeichen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten stattfinden. Zur Behandlung von Patienten mit aktiver Human-Immun-Defizienz-Virus(HIV)-, Hepatitis-B-Virus(HBV)- und Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion liegen keine Erfahrungen vor.

**Erwachsene:** einmalig  $0,75 \cdot 10^6$  lebensfähige CAR-positive T-Zellen pro kg Körpergewicht

**Kinder und Jugendliche:** Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bislang keine Daten verfügbar.

**Ältere Patienten:** Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz:** Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

**DDD:** noch nicht bekannt

### Gegenanzeigen, Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen Ciltacabtagen Autoleucel besteht eine Kontraindikation. Die Gegenanzeigen der vorgeschalteten Chemotherapie zur Lymphozyten-Depletion sind ebenfalls zu berücksichtigen.

## Nebenwirkungen

Aufgrund der Behandlung mit Ciltacabtagen Autoleucel kommt es sehr häufig zu bakteriellen Infektionen, Infektionen der oberen Atemwege, teilweise febrilen Neutropenien, Thrombozytopenien, Anämien, Leukopenien, Lymphopenien, Koagulopathien, Hypofibrinogenämien, Hypogammaglobulinämien, Zytokin-Freisetzungssyndromen, Elektrolytstörungen einschließlich Hypokaliämien, Enzephalopathien, Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitäts-Syndromen, motorischen Funktionsstörungen, peripheren Neuropathien, Schwindelgefühlen, Kopfschmerzen, Tachykardien, Hypo- oder Hypertonien, Hypoxien, Dyspnoe, Husten, gastrointestinalen Beschwerden sowie zu Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems.

## Wechselwirkungen

Bislang wurden keine Interaktionsstudien mit Ciltacabtagen Autoleucel durchgeführt. Das CAR-T-Zell-Präparat expandiert und persistiert auch nach einer potenziell erforderlichen Anwendung von Tocilizumab als Notfallmedikation weiter. Die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen sollte im Zeitraum von mindestens sechs Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozyten-Depletion unterbleiben, ebenso während der Behandlung mit Ciltacabtagen Autoleucel und bis zur immunologischen Regeneration nach der Applikation.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Falls bei einem Patienten andauernde, schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund vorangegangener Chemotherapien, aktive unkontrollierte Infektionen, entzündliche Erkrankungen oder aktive Graft-versus-Host-Reaktionen vorliegen, sollte die Behandlung mit Ciltacabtagen Autoleucel aufgeschoben werden. Insbesondere bei Patienten, die gut auf die CAR-T-Zell-Behandlung ansprechen, ist mit einem möglicherweise tödlich verlaufenden Zytokin-Freisetzungssyndrom zu rechnen. Es tritt meist in den ersten zehn Tagen nach Applikation auf, hält im Median vier Tage an und beruht auf einer massiven Ausschüttung von Mediatoren aus den zerstörten Zellen. In schweren Fällen ist eine Behandlung mit dem Interleukin-6-Antikörper Tocilizumab sowie mit Corticosteroiden angezeigt. Die Patienten sind daher anzuweisen, sich in den ersten zwei Wochen nach der CAR-T-Zell-Infusion täglich in einer qualifizierten klinischen Einrichtung vorzustellen und sich in den ersten vier Wochen in der Nähe, das heißt maximal zwei Stunden Fahrtzeit von einer solchen Einrichtung, aufzuhalten. Weiterhin treten unter dem Einsatz von Ciltacabtagen Autoleucel häufig schwere, möglicherweise lebensbedrohliche neurologische Ereignisse wie Enzephalopathien, Aphasien, Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitäts-Syndrome, Parkinsonismus oder Hirnnervenlähmungen auf. Die Ursache dieser meist reversiblen Nebenwirkungen ist derzeit nicht bekannt. Erfahrungen zur Anwendung des CAR-T-Zell-Präparats bei Myelom-Patienten mit ZNS-Beteiligung oder anderen relevanten ZNS-Erkrankungen liegen nicht vor. Nach der Infusion von Ciltacabtagen Autoleucel wurden häufig schwerwiegende, mitunter tödlich verlaufende Infektionen, (febrile) Neutropenien und andere Zytopenien sowie Hypogammaglobulinämien berichtet. In diesen Fällen kann neben einer unterstützenden antibiotischen Behandlung von Infektionen die Applikation von myeloischen Wachstumsfaktoren, Bluttransfusionen und Immunglobulinen erfolgen. Auch die Reaktivierung einer Hepatitis-B- und Zytomegalie-Virus-Infektion ist unter Ciltacabtagen-Autoleucel-Behandlung möglich. Die

Patienten müssen nach der CAR-T-Zell-Therapie lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Mit Ciltacabtagen Autoleucel behandelte Patienten dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden. Zu einer Wiederholung der Behandlung mit Ciltacabtagen Autoleucel oder zum Einsatz des CAR-T-Zell-Präparats nach anderen, gegen BCMA gerichteten Therapeutika (z. B. Belantamab-Mafodotin) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

## Schwangerschaft und Stillzeit

**Schwangerschaft:** Die Anwendung von Ciltacabtagen Autoleucel bei Schwangeren wird wegen bislang fehlender präklinischer und klinischer Daten nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob die modifizierten T-Zellen die Plazentaschranke überwinden und beim Fetus zu Schädigungen wie Plasmazellplasien und Hypogammaglobulinämien führen. Auch liegen derzeit noch keine Erfahrungen bezüglich einer notwendigen Verhütungsdauer nach Applikation von Ciltacabtagen Autoleucel an Frauen im gebärfähigen Alter vor.

**Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob die CAR-T-Zellen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann daher derzeit nicht ausgeschlossen werden.

**Fertilität:** Aktuell liegen keine präklinischen und klinischen Daten zur Wirkung von Ciltacabtagen Autoleucel auf die Fertilität vor.

## Pharmakokinetik

**Resorption:** Ciltacabtagen Autoleucel wird ausschließlich intravenös gegeben. Daher beträgt die Bioverfügbarkeit 100 %. Nach der Infusion vermehren sich die CAR-positiven T-Zellen, wobei die Spitzenkonzentrationen innerhalb von etwa 13 Tagen nach der Applikation auftreten.

**Proteinbindung, Verteilung:** Eine Proteinbindung im eigentlichen Sinne findet nicht statt. Offenbar kommt es zu einer Verteilung der CAR-T-Zellen vom systemischen Kreislauf in das Knochenmark.

**Metabolismus:** Das Präparat unterliegt dem physiologischen Katabolismus von Blutzellen.

**Exkretion:** Die CAR-T-Zellen sind bis zu etwa 100 Tagen nach Applikation im Blut nachweisbar.

## Zulassungsrelevante Studien

Die Zulassung von Ciltacabtagen Autoleucel beruht auf der offenen, einarmigen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 mit 113 stark vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom [2]. Sie hatten im Vorfeld nicht (mehr) auf eine Behandlung mit mindestens drei weiteren Myelom-Therapieregimen – einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem CD38-Antikörper – angesprochen. Letztlich erhielten 97 der Teilnehmer das CAR-T-Zell-Präparat. Die Applikation erfolgte fünf bis sieben Tage nach der Lymphozyten-Depletion. Nach eineinhalb Jahren zeigten etwa 98 % der tatsächlich Behandelten (95 von 97) ein gutes Ansprechen auf das individuell hergestellte Therapeutikum. Bei 80 % der Patienten (78 von 97) konnte eine vollständige Response im Sinne eines kompletten Verschwindens von Tumorzeichen

erreicht werden. Der Zeitpunkt der medianen Ansprechdauer und die Dauer des progressionsfreien Überlebens wurden im Studienverlauf nicht erreicht. Nach zwölf Monaten war es bei 77 % der behandelten Patienten zu keiner Erkrankungsprogression gekommen, 89 % waren noch am Leben. Die entsprechenden Werte nach 27 Monaten betrugen 55 % und 70 % [3]. Etwa 95 % der Studienteilnehmer erlitten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom oder eine Neutropenie vom Grad 3 bis 4. Die Inzidenzen für schwere Anämien, Leukopenien, Thrombozytopenien und Lymphopenien betrugen 68 %, 61 %, 60 bzw. 50 %. Neurotoxizität wurde bei 21 % der Patienten berichtet, 9 % vom Grad 3 bis 4. Im Studienverlauf verstarben 14 Teilnehmer, sechs Todesfälle waren behandlungsassoziiert, fünf aufgrund der fortschreitenden Grunderkrankung.

### Wirtschaftliche Aspekte

Aufgrund einer fehlenden Alternative erscheint der Einsatz von Ciltacabtagen Autoleucel trotz der enormen Kosten bei entsprechender Indikation vertretbar.

---

### Therapeutische Relevanz

Die Prognose von Patienten mit multiplem Myelom, die bereits gegen eine Behandlung mit CD38-Antikörpern, Immunmodulatoren und Proteasom-Inhibitoren refraktär sind, ist extrem schlecht. Daher besteht ein dringender Bedarf an wirksamen und dabei akzeptabel verträglichen Behandlungsoptionen. Bereits 2020 wurde für diesen Personenkreis mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab-Mafodotin ein Therapeutikum zugelassen, dessen Wirkung auf einer spezifischen Bindung an das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) beruht. In der zulassungsrelevanten Studie erreichten etwas mehr als 30 % der Patienten eine Response, bei etwa 10 % der Teilnehmer kam es zu einem vollständigen bzw. sehr guten partiellen Ansprechen. Das seit Anfang 2022 auf dem Markt verfügbare CAR-T-Zell-Präparat Idecabtagen Vicleucel, das ebenfalls BCMA als Target besitzt, zeigt bessere Resultate. Bei nahezu 70 % der Behandelten lässt sich eine Response herbeiführen, 30 % erreichen sogar ein vollständiges Ansprechen mit einem kompletten Verschwinden von Tumorzeichen. Ein Unterschied zwischen beiden Präparaten besteht in der Tatsache, dass das individuell hergestellte, sehr teure CAR-T-Zell-Präparat normalerweise nur einmalig angewendet wird, während das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Belantamab-Mafodotin alle drei Wochen intravenös gegeben werden muss. Aktuell steht nun mit Ciltacabtagen Autoleucel ein CAR-T-Zell-Präparat der zweiten Generation zur Verfügung, das in klinischen Studien noch bessere Erfolge erreichte. Unter Ciltacabtagen Autoleucel zeigten nach eineinhalb Jahren mit etwa 98 % nahezu alle der Behandelten ein gutes Ansprechen, bei 80 % der Patienten konnte eine vollständige Response erreicht werden. Ein Head-to-Head-Vergleich der beiden Zubereitungen oder mit anderen Myelom-Therapeutika steht allerdings noch nicht zur Verfügung. In einem Review mit indirekter Gegenüberstellung der Gesamtüberlebenszeiten verschiedener Therapieoptionen wurde Ciltacabtagen Autoleucel allerdings ein Vorteil gegenüber Idecabtagen Vicleucel eingeräumt, wobei beide Präparate besser abschnitten als die ebenfalls bewerteten Nicht-CAR-T-Zell-Optionen [4]. Bei diesen letzteren Regimen lag die Kombination aus Isatuximab plus Dexamethason auf dem ersten Platz, gefolgt von Belantamab-Mafodotin, Selinexor und schließlich Melflufen plus Dexamethason. Auch wenn direkte Vergleiche und belastbare Langzeitdaten derzeit noch fehlen, ist die Entwicklung des CAR-T-Zell-Präparats Ciltacabtagen Autoleucel nach derzeitigem Kenntnisstand als großer Gewinn für

Patienten mit multiplem Myelom zu verbuchen. Möglicherweise trägt die Erkennung zwei verschiedener BCMA-Epitope auf B-Zellen zu der verbesserten Wirkung bei. Alle CAR-T-Zell-Zubereitungen sind zwar mit teilweise lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie

schweren Infektionen, neurologischen Effekten mit Enzephalopathien und Zytokin-Freisetzungssyndromen assoziiert, die jedoch, sofern sie überlebt werden, überwiegend reversibel sind.

## Literatur

- [1] Fachinformation zu Carvykti®, Stand Dezember 2022
- [2] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398(10297): 314–324, 2021
- [3] Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 41(6): 1265–1274, 2023
- [4] Cancanelli L, Rivano M, Di Spazio L, Chiumente M et al. Survival in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: indirect comparison of six new treatments. *Hematol Rep* 15(1): 57–65, 2023
- [5] EPAR summary for the public. Carvykti® Ciltacabtagene Autoleucel. EMA/233731/2022; European Medicines Agency; <https://www.ema.europa.eu>