

CASE REPORT



Copyright Georg Thieme KG 2024

**Einsatz von Melflufen (Pepaxti®)
beim rezidierten oder
therapierefraktären Multiplen
Myelom**

Case Report

Einsatz von Melflufen (Pepaxti®) beim rezidierten oder therapierefraktären Multiplen Myelom
Oktober 2024
ISSN 1611-7875

Dieser Case Report ist der Zeitschrift Tumor-Diagnostik & Therapie beigelegt. Diese Ausgabe des Case Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Oncopeptides GmbH, München.

Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der TumorDiagnostik & Therapie.

Herausgeberinnen/Herausgeber

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg
E-Mail: hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Autorinnen/Autoren

Jürgen Barth
StiL-Studienzentrale, Koordination klinischer Therapiestudien, Medizinische Klinik IV, Universitätsklinik Gießen
E-Mail: juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de

Dr. Johannes Herold
MVZ am Klinikum Aschaffenburg
E-Mail: johannes.herold@klinikum-ab-alz.de

Dr. Marion Högner
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
E-Mail: Marion.Hoegner@mri.tum.de

Prof. Dr. Sebastian Theurich
Medizinische Klinik und Poliklinik III, LMU Klinikum München
E-Mail: Sebastian.Theurich@med.uni-muenchen.de

Dr. Manfred Welslau
MVZ am Klinikum Aschaffenburg
E-Mail: manfred.welslau@mvz-klinikum-ab.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Jennifer Kurz
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Redaktionelle Mitarbeit

Dr. Benedikt Gröschl, Regensburg
E-Mail: benedikt.groeschl@gb-medical.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

© Saiful52 – stock.adobe.com

Verlag

© 2024. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.com

Umsatzsteuer-ID

DE147638607

Handelsregister

Sitz und Handelsregister Stuttgart, Amtsgericht Stuttgart HRA 3499, Verkehrsnummer 16427

Druck

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co.KG, Stuttgart

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, dürfen die Lesenden zwar darauf vertrauen, dass Autor*innen, Herausgebende und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden. Autor*innen und Verlag appellieren an alle Benutzenden, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Thieme unterstützt einen Sprachgebrauch, der darauf zielt, die Gleichstellung aller Geschlechter widerzuspiegeln. Aus Gründen der Lesbarkeit kann es vorkommen, dass nur das generische Maskulinum verwendet wird, damit sind aber alle Geschlechter gleichermaßen gemeint.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jeder Person benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.



CASE REPORT

2	Impressum	8	Kasuistik 2: Sehr gutes Ansprechen auf Melflufen mit Verbesserung der Lebensqualität
3	Editorial	10	Kasuistik 3: Kontinuierliche Abnahme des Paraproteins unter Melflufen bei sehr guter Lebensqualität
4	Die Therapie des Multiplen Myeloms mit Melflufen	11	Literatur
6	Kasuistik 1: Rückläufige Myelomparameter und Rückbildung des extramedullären Befalls unter Melflufen		



Prof. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

Melflufen beim Multiplen Myelom: eine wirksame Therapieoption ab der 4. Behandlungslinie[#]

Das Multiple Myelom zählt zu den Non-Hodgkin-Lymphomen und ist eine seltene Krebserkrankung, bei der sich Plasmazellen monoklonal im Knochenmark vermehren [1]. Die Expansion dieser terminal differenzierten B-Zellen geht mit einer Verdrängung der normalen Hämatopoese, einer Destruktion des Knochens sowie einer Überproduktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline (Paraprotein), welche für die Immunabwehr nutzlos sind, einher. Trotz therapeutischer Fortschritte in den vergangenen Jahren gilt die Erkrankung für die meisten Betroffenen immer noch als unheilbar und während des Krankheitsverlaufs sind Rezidive sowie Therapieresistenzen zu erwarten. Dennoch konnte die Prognose durch die Einführung neuer Therapiemodalitäten in den vergangenen Jahrzehnten erheblich verbessert werden.

Eine besondere Herausforderung beim Multiplen Myelom stellt die Behandlung von TCR-Patient*innen (TCR: triple class-refractory) dar. Ab der 4. Therapielinie ist der Großteil der Patient*innen bereits gegen eine Therapie mit jeweils mind. einem Proteasom-inhibitor, einem immunmodulatorischen Wirkstoff sowie einem Anti-CD38-Antikörper resistent und es besteht ein gesteigerter Bedarf an neuen Therapien [2].

Mit Melphalanflufenamid (Pepaxti®), kurz Melflufen, wurde ein neuer und innovativer Therapieansatz entwickelt, der bei der Therapie des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms seinen Einsatz findet. Melflufen ist ein first-in-class Peptid-Wirkstoff-Konjugat (PDC), das passiv und präferentiell in Tumorzellen diffundiert. Dort führt es zur Apoptose der Zelle, indem es alkylierende Substanzen freisetzt [3]. Zur Marktzulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA im August 2022 führten die Daten der Phase-II-Studie HORIZON, die von der randomisierten Phase-III-Studie OCEAN bestätigt wurden [4].

Auf den folgenden Seiten stellen wir Ihnen 3 Patient*innen mit Multiplem Myelom vor, die aufgrund ihrer Resistenz gegenüber vorausgegangenen Therapien mit Melflufen behandelt wurden.

[#] Unter Beachtung der Vorgaben in der Fachinformation.

Die Therapie des Multiplen Myeloms mit Melflufen

Innovativer Therapieansatz für das rezidierte und therapierefraktäre Multiple Myelom

ZUSAMMENFASSUNG

Patient*innen mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom haben eine ungünstige Prognose und benötigen daher dringend therapeutische Alternativen. Mit dem first-in-class Präparat Melflufen steht ein neuer innovativer Therapieansatz zur

Verfügung, der in Kombination mit Dexamethason speziell für TCR-Patient*innen (TCR: Triple-Class refractory) indiziert ist, die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression erfahren haben [5].

Das Multiple Myelom manifestiert sich durch Vermehrung von Plasmazellen und tritt fast immer zuerst im Knochenmark auf, wo es meist zu Knochenschmerzen und -brüchen sowie Veränderungen des Blutbildes führt. Im Jahr 2020 wurde das Multiple Myelom in Deutschland bei 3010 Frauen und 3700 Männern neu diagnostiziert, wobei die relative 5-Jahres-Überlebensrate 58 % bei Frauen und 56 % bei Männern betrug. Damit ist das Multiple Myelom die 3.-häufigste maligne hämatologische Erkrankung nach den Leukämien und Non-Hodgkin Lymphomen [6]. Bei Diagnosestellung sind im Median Männer 72 und Frauen 74 Jahre alt [1].

Schlechte Prognose beim rezidierten und therapierefraktären Multiplen Myelom

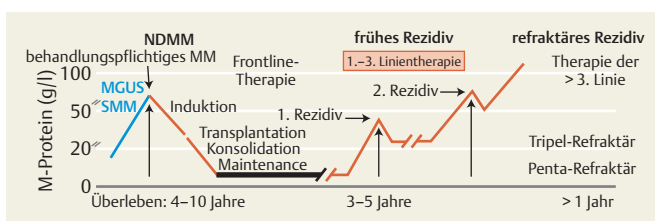
Bei der Wahl der Therapie für das Multiple Myelom muss jeder Patient individuell betrachtet werden, v. a. Patienten mit mehreren Rezidiven und Therapierefraktärität. Das von Myelomzellen gebildete M-Protein oder die Leichtketten der Immunglobuline können im Blut und/oder Urin nachgewiesen werden (► **Abb. 1**) [7–9]. Trotz großer Fortschritte in der Entwicklung von Therapien bleiben die Prognosen für das rezidierte und therapierefraktäre Multiple Myelom nach wie vor ungünstig [10]. Durch das hohe medi-

ane Alter bei Erstdiagnose muss mit einer erhöhten Komorbidität, Fatigue Symptomatik und ggf. zytogenetischen Auffälligkeiten gerechnet werden. Gleichzeitig nehmen Verfügbarkeit geeigneter Therapie-Optionen, deren Verträglichkeit und Therapieeffektivität tendenziell ab [11–13]. Patient*innen mit extramedullärer Erkrankung stellen ein spezielles Kollektiv mit sehr schlechter Prognose dar. Bei ihnen können monoklonale Plasmazellherde in Form von Weichteilherden außerhalb des Knochenmarks nachgewiesen werden. Als ebenfalls schwer behandelbar gelten TCR-Patient*innen, da ihre Erkrankung gegen die 3 gängigsten Medikamentenklassen, also die Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Wirkstoff sowie einem anti-CD38-Antikörper bereits resistent ist [2].

Melflufen: first-in-class Peptid-Wirkstoff-Konjugat für TCR-Patient*innen

Mit der Zulassung von Melflufen gibt es nun einen neuen Therapieansatz, der als Peptid-Wirkstoff-Konjugat (PDC) das etablierte Melphalan mit einem Peptid-Carrier verbindet und dadurch einen präferentiellen passiven Transport des Alkylans in die Tumorzelle ermöglicht. Damit unterscheidet sich Melflufen von bisherigen Wirkstoffklassen und beschreibt damit einen neuen und innovativen first-in-class Wirkstoff [14].

Melflufen ist derzeit in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit Multiplem Myelom zugelassen, die zuvor mind. 3 Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mind. einem Proteasominhibitor, einer immunmodulatorischen Substanz und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patient*innen mit vor-



► **Abb. 1** Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms [8]. Abbildung basiert auf Daten aus [9].

KOMMENTAR: DER INNOVATIVE WIRKMECHANISMUS VON MELFLUFEN



Jürgen Barth, Apotheker für Onkologische Pharmazie, Leiter der Studienzentrale an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aktuell gibt es eine Vielzahl zugelassener Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, die in verschiedene Wirkstoffklassen wie Proteasom-Inhibitoren (PI), immunmodulatorische Substanzen (IMiD) und monoklonale anti-CD38-Antikörper eingeteilt werden. Bispezifische Antikörper mit Paratope gegen CD3 auf T-Zellen für das „T-Zell-Recruiting“ oder „T-Cell-Re-directing“ und BCMA oder GPRC5D auf den Myelomzellen sind neu hinzugekommen.

Melflufen bietet als first-in-class PDC einen neuen und innovativen Wirkmechanismus, der sich von klassischen Alkylanzien unterscheidet und damit eine neue Klasse von Myelom-Thera-

peutika definiert. Der Wirkstoff setzt sich aus einem Peptid-Carrier (p-Fluoro-L-phenylalanin) und dem daran gekoppelten etablierten Chemotherapeutikum Melphalan [3] zusammen. Dadurch wird das Molekül zum einen lipophiler, entscheidend ist aber die Art der Aminosäure. Diese führt dazu, dass das Molekül 10 – 20-fach schneller intrazellulär anflutet, mit zytotoxischen IC_{50} Werten, die 10–600-fach niedriger sind als die von konventionellem Melphalan [15]. Dies ermöglicht es, durch passive Diffusion größere Mengen Melflufen innerhalb der Zelle anzureichern [3, 16, 17]. Dabei ist Melflufen unabhängig von Oberflächenstrukturen der Zelle und entfaltet seine zytotoxische Wirkung bevorzugt in Tumor-/Myelomzellen, da diese verstärkt Aminopeptidasen exprimieren, was beim Multiplen Myelom zudem mit einer fortgeschrittenen Erkrankungssituation verbunden ist [18, 19]. Die Aminopeptidasen

spalten den Peptidanteil von Melflufen ab. Der dadurch entstehende alkylierende Wirkstoff ist hydrophil, kann nicht mehr aus der Zelle herausdiffundieren und reichert sich in der Zelle an. Die alkylierenden Melphalanmoleküle gelangen so in den Zellkern und führen durch Schädigung der DNA zur Apoptose der Tumorzelle [3, 20]. Alkylanzien weisen üblicherweise eine steile Dosis-Wirkungskurve auf. Mit der Höhe der Dosis steigt auch die Zytotoxizität relativ linear an, was eine Hochdosistherapie überhaupt erst ermöglicht. Durch die physiko-chemischen Eigenschaften von Melflufen würde eine Dosissteigerung aber zu einer überproportionalen Anreicherung in Nicht-Myelomzellen führen und unerwünschte Toxizität bewirken. Das Therapiemanagement mit Melflufen ist aber prinzipiell unkompliziert, da die Dosis bei auftretenden Nebenwirkungen schrittweise auch reduziert werden kann.

angegangener autologer Stammzelltransplantation, welche mit Melflufen behandelt werden sollen, sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mind. 3 Jahre betragen [5].

Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Melflufen konnte in der Zulassungsstudie HORIZON [21] sowie in der konfirmatorischen Studie OCEAN [22] konsistent belegt werden. Bei HORIZON lag die Gesamtansprechrate der Gesamtpopulation bei 29 % (TCR-Patient*innen: 26 %) und die Clinical-Benefit-Rate bei 45 % (TCR-Pts: 39 %). Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 5,5 Monaten, das progressionsfreie Überleben bei 4,2 Monaten und das Gesamtüberleben bei 11,6 Monaten in der Gesamtpopulation [21]. Der primäre Endpunkt von OCEAN, die Überlegenheit von Melflufen/Dex[#] (n = 246) gegenüber Pom⁺/Dex[#] (n = 249) bezüglich des progressionsfreien Überlebens, wurde mit 6,8 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 5–8,5) vs. 4,9 Monate (95 %-KI: 4,2–5,7) erreicht und war statistisch signifikant (p = 0,032). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug bei Melflufen/Dex[#]

15,5 Monate und bei Pom⁺/Dex[#] 16,3 Monate [22]. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen von Melflufen/Dex[#] waren Neutropenien (HORIZON: 79 %; OCEAN: 64 %), Thrombozytopenien (HORIZON: 76 %; OCEAN: 76 %) und Anämien (HORIZON: 43 %; OCEAN: 43 %). Die Kombination aus Pom⁺/Dex[#] zeigte in der Studie OCEAN Neutropenien bei 49 %, Thrombozytopenien bei 13 % und Anämien bei 18 % der Patient*innen. Blutungen traten nur selten auf und auch die Infektionsraten waren unter Melflufen und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason niedriger (13 vs. 22 %). Pneumonien waren mit 10 % (HORIZON) und 4 % (OCEAN) die häufigsten nichthämatologischen Grad-3/4-Nebenwirkungen unter Melflufen mit Dexamethason. Unter herkömmlichem Melphalan häufig beobachtete Nebenwirkungen wie Mukositis und Alopezie traten nicht auf [21, 22].

Autorinnen/Autoren



Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie
GMMG Studiengruppe
Im Neuenheimer Feld 410,
69120 Heidelberg

Dex: Dexamethason.

+ Pom: Pomalidomid.

Kasuistik 1: Rückläufige Myelomparameter und Rückbildung des extramedullären Befalls durch Melflufen

ZUSAMMENFASSUNG

Im Alter von 65 Jahren wurde bei einem Patienten im Jahr 2015 ein Multiples Myelom festgestellt. Die Erstlinientherapie erfolgte mit Bendamustin/Bortezomib/Prednisolon/Zoledronsäure. Nach progredienter Erkrankung und Umstellung auf Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason und später Daratumumab/

Pomalidomid schritt die Erkrankung im Herbst 2023 massiv fort und es entwickelte sich ein extramedulläres Myelom an der Kalotte mit intrazerebraler Beteiligung. Nach Einsatz von Melflufen war das extramedulläre Myelom rückläufig und Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar.

Im 2. Quartal 2015 wurde bei einem heute 74-jährigen Patienten ein Multiples Myelom im Stadium II nach R-ISS (Revised International Staging System) diagnostiziert. Der ECOG-Performance-Status (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) war 1, die freien Leichtketten vom Typ Kappa. Bei Erstdiagnose wurden mehrere Laborparameter geprüft. Ein Kreatininwert von 1 mg/dl und ein LDH-Wert von 158 U/l ließen auf eine normale Nierenfunktion schließen. Der M-Gradient war klar erkennbar (IgG: 4394 mg/dl; Kappa-Leichtketten: 752 mg/l; Kappa/Lambda: 314,64 kA) und das β_2 -Mikroglobulin mit 3,8 mg/l deutlich erhöht. Das Gesamteiweiß lag bei 9,5 g/dl, Albumin bei 3,8 g/dl und Kalzium bei 10,7 mg/dl. Im Urin konnten sowohl freie Kappa-Leichtketten (879 mg/l) als auch freie Lambda-Leichtketten (5,99 mg/l) nachgewiesen werden. Die CRAB-Kriterien waren ebenso erfüllt (Hyperkalzämie: 10,7 mg/dl). Eine pathologische LWK1–4-Fraktur wurde festgestellt. Die Histologie zeigte eine 15- bis 20%-ige Infiltration durch Plasmazellmyelom. Zytogenetisch (FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)

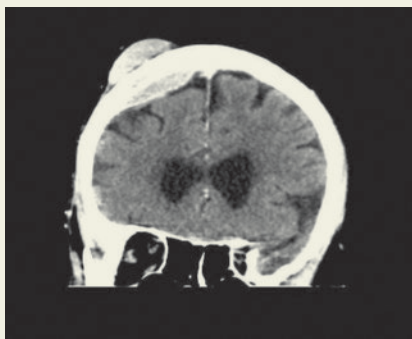
waren keine prognostisch ungünstigen Deletionen oder Translokationen nachweisbar.

Weitere relevante Grunderkrankungen des Patienten waren eine hypertensive Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie, Zustand nach Prostatakarzinom im Jahr 2004, eine beginnende Querschnittslähmung der oberen Lendenwirbelsäule/unteren Brustwirbelsäule im 1. Quartal 2016, ein Aneurysma der Aorta thoracalis (Weite: 4 cm) und Zustand nach Thrombose der Beinvenen.

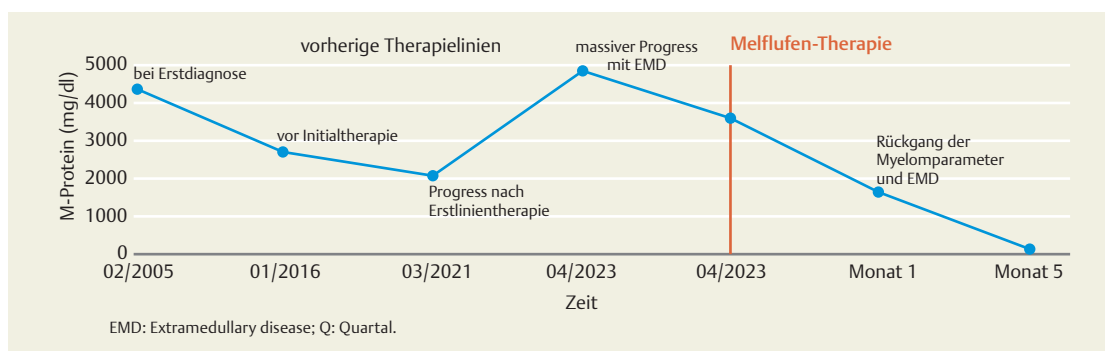
Erstlinientherapie mit Bendamustin/Bortezomib plus Prednisolon und Zoledronsäure

Vom 1. bis zum 4. Quartal 2016 wurde die Therapie des Multiplen Myeloms mit einer Kombination aus Bendamustin, Bortezomib plus Prednisolon und Zoledronsäure durchgeführt. Die Erkrankung war dann für ca. 4,5 Jahre stabil. Im 3. Quartal 2021 wurde die Erkrankung progredient (M-Gradient: 2043 mg/dl, freie Leichtketten: 489 mg/l) und es folgte die Zweitlinientherapie mit Daratumumab/Lenalidomid und Dexamethason. Nach einem weiteren Progress der Erkrankung Anfang 2023 lehnte der Patient die Therapiefortsetzung zunächst ab. In der 3. Therapielinie wurde daraufhin Daratumumab mit Pomalidomid eingesetzt. Die Kombination wurde jedoch nach wenigen Monaten aufgrund schlechter Verträglichkeit gestoppt.

Im 4. Quartal 2023 zeigte sich ein massiver Progress des Multiplen Myeloms mit extramedullärem Tumorstadium. Gebildet hatte sich eine 5 × 6 cm große pathologische Weichteilmanifestation mit breitbasigem Kontakt zum rechten Frontalhirn. Die Kalotte



► **Abb. 2** Multiples Myelom mit ausgeprägtem extramedullärem Befall der Schädelkalotte mit intrazerebraler Infiltration am rechten Frontalhirn. Quelle: Dr. Manfred Welslau, Aschaffenburg.



► **Abb. 3** M-Protein-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten im Therapieverlauf (dargestellt ist ein Auszug des Therapieverlaufes).

zeigte bereits eine Durchwachsung sowie einen okzipital flächenhaften Defekt. Die Infiltration erstreckte sich intrazerebral mit langstreckigem meningealem Kontakt auch extrazerebral (► **Abb. 2**). Das Paraprotein war auf 4875 mg/dl angestiegen.

Einsatz von Melflufen und Rückgang der Myelomparameter

Aufgrund der nun vorhandenen Refraktärität gegenüber den gängigsten 3 Wirkstoffklassen sowie der vielversprechenden Therapiedaten von Melflufen auch bei extramedullärer Ausprägung [23] entschied man sich im 4. Quartal 2023 für die Therapie mit Melflufen. Zudem war eine intensivere Behandlung wegen des eingeschränkten Allgemeinzustandes des Patienten nicht möglich. Unter der Therapie mit Melflufen waren die Myelomparameter deutlich rückläufig und klinisch bildete sich der extramedulläre Befall bereits nach der 1. Gabe deutlich zurück. Zudem war unter Melflufen trotz intrazerebraler Beteiligung kein neurologisches Defizit erkennbar. Der M-Proteingradient von 3592 mg/dl vor Therapiebeginn sank bereits nach einem Monat Behandlung mit Melflufen auf 1646 mg/dl und nach 5 Monaten auf 151 mg/dl (► **Abb. 3**).

Gute Verträglichkeit und handhabbares Nebenwirkungsprofil von Melflufen

Zum Therapiestart wurden in einem Dosisintervall von 28 Tagen 40 mg Melflufen verabreicht. Die Leukozytenzahl lag zu Beginn der Medikation bei 4900/μl, das Hämoglobin bei 12,7 g/dl und die Thrombozytenzahl bei 224 000/μl. Ab dem 6. Zyklus (Mitte 2024) wurde die Dosis aufgrund einer Hämatoxizität auf 30 mg Melflufen reduziert. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich

eine Leukopenie (800/μl) und eine Thrombozytopenie (53 000/μl). Der Hämoglobinwert blieb hingegen stabil (12,5 g/dl). Nach der Dosisanpassung stabilisierte sich die Leukozytenzahl auf 5500/μl und die Thrombozytenzahl stieg auf 70 000/μl an. Der Hämoglobinwert lag bei 11,6 g/dl. Als Begleitmedikation wurden Aciclovir und Cotrimoxazol als Infektionsprophylaxe, Palonosetron als Antiemetikum sowie Dexamethason (40 mg alle 4 Wochen) eingesetzt. Die Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar und Melflufen bei Erhalt der Lebensqualität gut verträglich.

FAZIT

Melflufen erweitert die therapeutischen Optionen beim Multiplen Myelom in der 4. Behandlungslinie. Die Therapie wurde von dem Patienten unter erhaltener Lebensqualität und gut kontrollierbarem Nebenwirkungsprofil gut vertragen und die Anwendung zeigte sich als sicher und einfach durchführbar.

Autorinnen/Autoren



Dr. Manfred Welslau
MVZ am Klinikum Aschaffenburg



Dr. Johannes Herold
MVZ am Klinikum Aschaffenburg

Kasuistik 2: Sehr gutes Ansprechen und Verträglichkeit von Melflufen trotz starker Vorbehandlung und hohem Lebensalter

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2014 wurde bei einer damals 74-jährigen Patientin in sehr gutem Allgemeinzustand und mit erstdiagnostiziertem Multiplem Myelom eine intensivierte Erstlinientherapie mit konsolidierender Hochdosis-Melphalan-Therapie durchgeführt. Im Laufe der 10-jährigen Behandlung kamen Proteasominhibitoren, immunmodulatorische Substanzen, Anti-CD38-Antikörper und zuletzt auch eine

BCMA-gerichtete Therapie (Chemoimmunkonjugat) zum Einsatz. Der Verlauf der Rezidivtherapie zeichnete sich durch häufige Dosismodifikationen und Therapieverzögerungen aufgrund von therapiebedingten Nebenwirkungen aus. In der 7. Therapielinie wurde Melflufen eingesetzt, was zu einem raschen und sehr guten Ansprechen führte und dabei gut toleriert wurde.

Im vorliegenden Fall wurde bei einer 74-jährigen Patientin in sehr gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) im vierten Quartal 2013 ein Multiples Myelom (Typ IgA Kappa, R-ISS 1, zytogenetisches Standardrisiko, FISH: Trisomie 11) diagnostiziert, das sich aus einem smouldering Myelom (Erstdiagnose 2004) entwickelt hatte. Die Therapieindikation ergab sich durch den Nachweis von multiplen Osteolysen. Die Serum-LDH und die Nierenfunktion waren normal. Als Vorerkrankungen waren ein arterieller Hypertonus und ein hyperreagibles Bronchialsystem bekannt.

Komplexer Krankheitsverlauf mit 6 Therapielinien

Als Therapie wurde vom 4. Quartal 2013 bis zum 1. Quartal 2014 mit 3 Zyklen Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD) durchgeführt, gefolgt von einer Cyclophosphamid-basierten Mobilisierungstherapie und einer Stammzellapherese. Zusätzlich wurde eine Bisphosphonattherapie eingeleitet. Anschließend folgte eine konsolidierende Hochdosis-Therapie mit 140 mg/m² Melphalan und autologer Stammzelltransplantation im 4. Quartal 2014. Das Ansprechen war sehr gut im Sinne einer sehr guten partiellen Remission (VGPR). Damals wurde keine Erhaltungstherapie durchgeführt.

Fünf Jahre nach der Erstlinientherapie (4. Quartal 2019) kam es zum Spätrezidiv. In einer erneuten Knochenmarkanalyse zeigte sich in der FISH eine Trisomie 17 sowie ein 1q21-Zugewinn. Als Zweitlinientherapie wurde Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason (DRd) eingesetzt und die Bisphosphonat-Therapie wieder aufgenommen. Die Therapieverträglichkeit von Lenalidomid war hier nur mäßig und v. a. durch ein intermittierend auftretendes Exanthem, einen trockenen

Hustenreiz und Hämatotoxizität gekennzeichnet, sodass Therapieunterbrechungen, Dosisreduktionen und supportive Maßnahmen (topische und inhalative Steroide) notwendig wurden. Dennoch kam es hier zu einem guten Ansprechen (fast VGPR), weshalb das Regime zunächst fortgesetzt wurde.

Im 2. Quartal 2020 waren IgA und Kappa-Leichtketten ansteigend und es stellte sich eine Hyperkalzämie ein. Die Therapie wurde daher auf Daratumumab (q2w)/Bortezomib (q2w)/Dexamethason (DvD) umgestellt und die antiresorptive Therapie von Zoledronat auf Denosumab geändert. Eine 2-fache COVID-19-Impfung mit dem Biontech-Vakzin Anfang 2021 verlief komplikationslos.

Kurz darauf stellte sich ein biochemischer Progress ein und die Therapie wurde auf Carfilzomib/Pomalidomid/Dexamethason (KpD) umgestellt. Die Dosierungen von Carfilzomib und Pomalidomid wurden aufgrund der Therapievorgeschichte und angesichts des Alters der Patientin zu Therapiebeginn reduziert. Dennoch kam es im Verlauf zu hypertensiven Entgleisungen, sodass diese Therapie im 2. Quartal 2021 beendet werden musste.

Einen Monat später wurde die Erkrankung serologisch erneut progredient. Daher wurde die Behandlung in der 5. Therapielinie auf Elotuzumab/Pomalidomid/Prednisolon (kein Dexamethason aufgrund neuropsycholog. Unverträglichkeit) umgestellt. Diese Kombination wurde mit dosisreduziertem Pomalidomid gut vertragen. Im 2. Quartal 2022 infizierte sich die Patientin mit SARS-CoV-2, weshalb die Myelomtherapie unterbrochen wurde und die Patientin Paxlovid erhielt. Der klinische COVID19-Verlauf war unkompliziert. Während der 11 Zyklen Elotuzumab/Pomalidomid/Prednisolon im Zeitraum von 10 Monaten wurde das

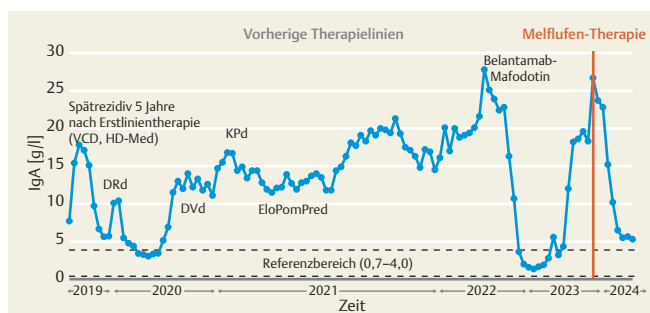
Multiple Myelom nach initialem Ansprechen erneut schleichend serologisch progredient.

Im 3. Quartal 2022 wurde die Therapie daher auf Belantamab-Mafodotin (1,9 mg/kg = 75 %-Dosis) umgestellt. Nach dem 1. Zyklus entwickelte sich eine Keratopathie Grad 1, was den Beginn des 2. Zyklus verzögerte. Dennoch zeigte sich ein rasches und sehr gutes Therapieansprechen, das über ca. 1 Jahr anhielt. Der weitere Verlauf war durch elektiv verlängerte Therapieintervalle, aber auch durch erneute Keratopathien bis max. Grad 2 gekennzeichnet, die zu weiteren Therapieverzögerungen führten. Letztlich war unter der wiederaufgenommenen Therapie mit Belantamab aber ein erneuter serologischer Progress zu sehen, sodass diese Therapie im 4. Quartal 2023 beendet wurde.

Fallendes Paraprotein und verbesserter Allgemeinzustand unter Melflufen

Im 1. Quartal 2024 entschied man sich für die Behandlung mit Melflufen, da es in der Vorgeschichte zu einem langanhaltenden Therapieansprechen nach der Hochdosis-Melfhalan-Therapie gekommen war und diese 10 Jahre zurücklag. Nach ausgiebiger Vortherapie inkl. Vorbehandlung mit Belantamab-Mafodotin erschien eine BCMA-Therapie mit CAR-T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern nicht sinnvoll. Zudem gab es signifikante immunbedingte Nebenwirkungen unter IMiDs (Bronchoobstruktion) und hypertensive Entgleisung unter Carfilzomib. Der Wunsch der Patientin war, in jedem Fall einen stationären Aufenthalt zu vermeiden. Klinisch standen Knochenschmerzen, Anämiesymptome und eine allgemeine Schwäche im Vordergrund, die allesamt der Grunderkrankung zugeordnet wurden.

Aufgrund des hohen Alters der Patientin wurde die Melflufen-Dosis auf 20 mg absolut festgelegt. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Melflufen war das Multiple Myelom serologisch progredient (IgA: 26 g/l), eine skelettale Instabilität oder extramedulläre Manifestationen waren nicht vorhanden. Das Ansprechen auf Melflufen in den folgenden 7 Monaten war sehr gut und resultierte in einer partiellen Remission (fast sehr gute partielle Remission). Das Paraprotein IgA fiel von 27 g/l auf 5,6 g/l ab und es kam zum Anstieg der Hämoglobinwerte was sich klinisch in einer zunehmenden Besserung des Allgemeinzustandes mit Rückgang der Anämiesymptome und Knochenschmerzen äußerte (► Abb. 4).



► **Abb. 4** Paraprotein IgA-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten im Therapieverlauf (dargestellt ist ein Auszug des Therapieverlaufes).

FAZIT

Melflufen führte bei dieser 84-jährigen, stark vorbehandelten Myelom-Patientin (inklusive einer Hochdosis-Melfhalan-Therapie 10 Jahre zuvor) zu einem sehr guten Therapieansprechen bei guter Verträglichkeit unter adaptierter Dosis. Die aufgrund der Myelomaktivität zunächst eingeschränkte Lebensqualität besserte sich im Rahmen des Therapieansprechens und blieb unter dieser ambulant durchführbaren Behandlung gut. Im Rahmen der bislang über 6 Monate und auch aktuell weiterhin durchgeführten Therapie zeigten sich keine signifikanten Toxizitäten und das Paraprotein ist zum Zeitpunkt der Datenerhebung quantitativ normalisiert.

Sehr gute Verträglichkeit und keine signifikanten Toxizitäten

Melflufen (20 mg) wurde alle 4 Wochen über einen peripheren venösen Zugang appliziert. Als Prämedikation wurden vor jeder Melflufen-Gabe je 1 mg Granisetron und 25 mg Prednisolon gegeben. Die Akutverträglichkeit war hierunter exzellent und auch im Verlauf zeigte sich eine gute klinische und hämatologische Verträglichkeit, sodass weder G-CSF-Gaben noch Blutprodukttransfusionen notwendig waren. Zu Therapiestart mit Melflufen lagen die Laborwerte der Leukozyten bei 4,2 G/l, der Neutrophilen bei 2,27 G/l und der Thrombozyten bei 132 G/l. Der Hämoglobinwert betrug 14,1 mg/dl. Nach 5 Monaten Behandlung waren die Werte nur leicht verändert: Die Leukozyten lagen bei 2,78 G/l, die Neutrophilen bei 1,73 G/l, die Thrombozyten bei 117 G/l und der Hämoglobinwert bei 14,1 mg/dl.

Autorinnen/Autoren



Prof. Sebastian Theurich

Medizinische Klinik und Poliklinik III,
LMU Klinikum München

Kasuistik 3: Kontinuierliche Abnahme des Paraproteins unter Melflufen bei sehr guter Lebensqualität

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2005 wurde bei einem damals 70-jährigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erstmals ein Multiples Myelom vom Typ IgG/Kappa diagnostiziert. Beim Vorliegen lediglich weniger sehr kleiner Osteolysen wurde keine Indikation zur systemischen Therapie gestellt. Die Erkrankung konnte mit Unterbrechungen fast 10 Jahre lang mit einer Bisphosphonattherapie unter Zoledronat supportiv behandelt werden. Bei steigendem Paraprotein bzw. einer Krankheitsprogression wurde der Patient dann über insgesamt 9 Jahre u. a. mit Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP), Rev-

limid/Dexamethason, Pomalidomid/Dexamethason, Daratumumab mono, Daratumumab/Revlimid/Dexamethason und Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason behandelt. Wegen des hohen Infektionsrisikos entschied man sich Anfang 2024 gegen eine Therapie mit Teclistamab und für eine Behandlung mit Melflufen. Das Ansprechen zeigte sich in der Abnahme der freien Kappa-Leichtketten bis zum Erreichen einer partiellen Remission. Es trat keine Leukopenie auf, lediglich eine geringe passagere Thrombozytopenie bei einer alterssprechend sehr guten Lebensqualität.

Die Kasuistik beschreibt den Behandlungsverlauf eines 89-jährigen Patienten, bei dem Mitte 2005 ein Multiples Myelom diagnostiziert wurde (Stadium IIIA nach Salmon und Durie, Stadium I nach R-ISS (Revised International Staging System)). Er hatte einen ECOG-Performance-Status (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) von 1 sowie einen IMWG-Frailty-Score (IMWG: International Myeloma Working Group) von 2. Zudem litt er unter einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR: 33 ml/min; Kreatinin: 1,8 mg/dl), hatte einen LDH-Wert von 212 U/l und inkomplette Immunglobuline vom Typ Kappa, aber keine Risikofaktoren gemäß ISS (International Staging System).

VMP als Erstlinientherapie nach Bisphosphonat

Mitte 2005 wurde mit Bisphosphonat (Zoledronat) eine Supportivtherapie des Multiplen Myeloms gestartet, die Anfang 2009 wieder beendet werden konnte, da die Erkrankung einen stabilen Zustand erreicht hatte. Ab Anfang 2013 wurde die Bisphosphonattherapie erneut 3-monatlich über 6 Monate fortgeführt und aufgrund einer Zahnbehandlung Ende 2014 wieder abgebrochen. Im 1. Quartal 2015 wurde bei nun steigendem Paraprotein in der 1. Therapielinie Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP) verabreicht. Mitte 2016 musste eine Liquorfistel mittels intra-/extraforaminalem Zugang mit interlaminärer Fensterung (LW3/4, LW4/5) versorgt werden. Im 3. Quartal 2015 wurde das Multiple Myelom progredient, eine therapieassoziierte Polyneuropathie wurde als Nebentbefund diagnostiziert. In der 2. Therapielinie wurde Revlimid (25 mg im 1. Zyklus, dann 10 mg) plus Dexamethason eingesetzt, was zu einer sehr guten

partiellen Remission führte. Im 3. Quartal 2018 stieg das Paraprotein jedoch weiter an. Ende 2018 wechselte man daher zu Pomalidomid/Dexamethason. Aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung wurde diese Therapie aber bereits nach 2 Monaten abgesetzt und es folgte in der 4. Therapielinie Daratumumab als Monotherapie. Auf eine VGPR im 4. Quartal 2018 folgte eine komplette Remission im 4. Quartal 2019 bis zum 4. Quartal 2021. Im 4. Quartal 2021 war die Immunfixation bei normwertigen Leichtketten erstmals wieder positiv. Ein weiterer Progress der Erkrankung mit steigenden freien Kappa-Leichtketten stellte sich im 4. Quartal 2022 ein und die Therapie wurde auf Daratumumab/Revlimid/Dexamethason umgestellt. Nach einem weiteren Progress im 1. Quartal 2023 wurde die Therapie erneut umgestellt und eine Kombination aus Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason verabreicht. Zwei Monate später pausierte der Patient Pomalidomid/Dexamethason aufgrund einer unerwünschten gastrointestinalen Arzneimittelnebenwirkung (nahrungsabhängige Bauchschmerzen), wobei sich dennoch zwischenzeitlich eine stabile Erkrankung eingestellt hatte. Einen Monat später wurde die ursprüngliche Kombination weitergeführt. Im 3. Quartal 2023 wurde das Multiple Myelom erneut progredient und die Kappa-Leichtketten zeigten im 2. Quartal 2024 einen Spiegel von 231,18 mg/l.

Wirksamkeit von Melflufen

Im 1. Quartal 2024 wurde gemeinsam mit dem Patienten und seiner Ehefrau ausführlich über die Optionen Melflufen vs. bispezifische Antikörpertherapie (Teclistamab) gesprochen. Im Hinblick auf das deutlich erhöhte Infektionsrisiko unter Teclistamab fiel die

Entscheidung auf die Therapie mit Melflufen. Aufgrund der Niereninsuffizienz des Patienten wurde die Therapie mit 30 mg Melflufen alle 28 Tage begonnen. Bereits nach dem 2. Zyklus wurde eine partielle Remission erreicht und die freien Kappa-Leichtketten nahmen deutlich ab. Nach Zyklus 4 lag der Spiegel der freien Kappa-Leichtketten bei 28,17 mg/l, nach Zyklus 5 bei 27,59 mg/l. Dexamethason wurde ab Zyklus 4 am Tag 1 auf 20 mg dosiert und dann auf 4 mg ab Tag 8 reduziert.

Altersentsprechend sehr gute Lebensqualität

Die Hämatopoese wurde bei Therapiestart mit Melflufen und im weiteren Verlauf beobachtet. Während der gesamten Therapie von Anfang 2024 bis Mitte 2024 war die Leukozytenzahl stabil (Q1: 7,85 G/l; Q2: 7,13 G/l; Q3: 5,18 G/l), wobei der Nadir Mitte des Jahres 2024 mit 4,82 G/l auftrat. Auch die Hämoglobinwerte waren im Verlauf konstant (Q1: 11,6 g/dl; Q2: 11,7 g/dl; Q3: 10,1 g/dl), wobei der niedrigste Hämoglobinwert (makrozytäre Anämie – MCV 100 fl) mit einem nachgewiesenen Folsäuremangel (Folsäure 3,3 ng/l, Normwert 3,9–26,8 ng/l) erklärt werden konnte, woraufhin eine Folsäuresubstitution mit 5 mg/Tag folgte. Es stellte sich anfänglich eine geringgradige vorübergehende Thrombozytopenie ein. Der Anfangswert von 312 G/l fiel auf 116 G/l, stieg jedoch 2–3 Monate später wieder auf 269 G/l an. Der letzte gemessene Wert lag Mitte 2024 bei 180 G/l. Im 2. Quartal 2024 wurde eine Metapneu-

FAZIT

Trotz besserer objektiver Ansprechraten unter der Therapie mit bispezifischen monoklonalen Antikörpern wurde aufgrund des deutlich erhöhten Infektionsrisikos gemeinsam mit dem Patienten festgelegt, die Therapie mit Melflufen zu beginnen. Das Paraprotein (freie Leichtkette vom Typ Kappa) war unter der Vortherapie mit der Kombination aus Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason langsam ansteigend und fällt seit der Verabreichung von Melflufen stetig ab. Im Falle eines Nichtansprechens unter Melflufen wäre eine Therapieumstellung auf Teclistamab erfolgt.

movirus-Pneumonie festgestellt. Als Begleitmedikation wurden 20 mg Pantozol, 5 ml Atovaquon-Saft als Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe (bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit) sowie 500 mg Valaciclovir eingesetzt. Für die Antiemese wurden 1 mg Granisetron, 8 mg Dexamethason, 125 mg Aprepitant am Tag 1 sowie 80 mg an Tag 2 und 3 nach der Melflufen-Therapie verabreicht. 10 mg Metoclopramid und 2 mg Loperamid konnten bei Bedarf genommen werden.

Autorinnen/Autoren



Dr. Marion Högner

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Literatur

- [1] Deutsche Krebsgesellschaft (04.06.2021). Im Internet: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/multiples-myelom-plasmozytom-morbus-kahler/definition-und-haeufigkeit.html>; Stand: 25.09.2024
- [2] Lee HC et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2023; 23: 112–122
- [3] Wickström M et al. Oncotarget 2017; 8: 66641–66655
- [4] European Medicines Agency, Assessment Report (23.06.2022). Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf; Stand: 19.04.2024
- [5] Fachinformation Pepaxti®; Stand: Februar 2024
- [6] Robert Koch Institut (07.12.2023). Im Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html; Stand: 25.09.2024
- [7] Sester L, Raab MS. Patienten-Handbuch Multiples Myelom 2023. Im Internet: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_5/docs/Veranstaltungen/MM/Patientenhandbuch_2023.pdf; Stand: 25.09.2024
- [8] Goldschmidt H, Merz M. Das Multiple Myelom – Diagnose und Therapie. 3. Auflage. Bremen, London, Boston: UNI-MED; 2023. ISBN: 978-3-8374-1659-6
- [9] Durie B. Multiple Myeloma: A concise review of the disease and treatment options. Im Internet: <https://imfd8-prod.s3.us-west-1.amazonaws.com/resource/Concise-Review.pdf>; Stand 25.09.2024
- [10] Kumar SK et al. Leukemia 2017; 31: 2443–2448
- [11] Mikhael J. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020; 20: 1–7
- [12] Costa LJ et al. Br J Haematol 2022; 198: 244–256
- [13] Kaweme NM et al. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 612696
- [14] Costa BA et al. Crit Rev Oncol Hematol 2023; 187: 104040
- [15] Holstein SA et al. Journal of Clinical Oncology 2021; 39: 836–839
- [16] Chauhan D et al. Clin Cancer Res 2013; 19: 3019–3031
- [17] Kühne A et al. Biochem Pharmacol 2009; 78: 45–53
- [18] Wickström M et al. Cancer Science 2011; 102: 501–508
- [19] Miettinen JJ et al. Cancers (Basel) 2021; 13: 1527
- [20] Sato T et al. Scientific Reports 2019; 9: 18094
- [21] Richardson PG et al. J Clin Oncol 2021; 39: 757–767
- [22] Schjesvold FH et al. Lancet Haematol 2022; 9: e98–e110
- [23] Richardson PG et al. Blood 2020; 136: 15–17

BASISTEXT FÜR PEPAXTI

Pepaxti 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Melphalanflufenamid

Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Melphalanflufenamid (als Hydrochlorid).

Liste der sonstigen Bestandteile:

Saccharose

Anwendungsgebiete:

Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mind. 3 Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

Gegenanzeigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit

Nebenwirkungen:

sehr häufig ($\geq 1/10$): Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Fieber, Ermüdung, Asthenie; *häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Sepsis, febrile Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hyperurikämie, Kopfschmerzen, Schwindel, tiefe Venenthrombose, Hämatom, Belastungsdyspnoe, Nasenbluten, Erbrechen; *gelegentlich* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): septischer Schock, Myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute myeloische Leukämie (AML), Lungenembolie.

Verkaufsabgrenzung: Deutschland: Verschreibungspflichtig – Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC- Code: L01AA10.

Pharmazeutischer Unternehmer/Inhaber der Zulassung: Oncopeptides AB (publ), Luntmakargatan 46, 11137 Stockholm, Schweden.

Warnhinweise: Zytotoxisch: vorsichtig handhaben.

Weitere Informationen: Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). **Stand:** Februar 2024

THERAPIE CARD

Melphalanflufenamid | Melflufen

Melflufen (Pepaxti®): Erster und einziger zugelassener Vertreter der Substanzklasse der Peptid-Wirkstoff-Konjugate (PDC) in der Therapie des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms [1]

Einfache Gabe, unkomplizierte Anwendung [1]

Empfohlene Anfangsdosis von Melflufen (► **Abb. 1**) [1]: 40 mg an Tag 1 als 30-min. Infusion eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Begleitmedikation [1]:

Antimikrobiotikose: eine prophylaktische Begleittherapie sollte in Betracht gezogen werden.

Antiemese: Anwendung von Antiemetika vor und während der Behandlung nach ärztlichem Ermessen und gemäß örtlicher Praxis.

Dosisanpassung [1]:

Die Behandlung mit Melflufen muss ausgesetzt werden, wenn ...

- Neutrophilen-Zahl $< 1 \times 10^9/l$
- Thrombozyten-Zahl $< 50 \times 10^9/l$

Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind der nebenstehenden Tabelle (► **Tab. 1**) sowie der Pepaxti Fachinformation [1] zu entnehmen.

Sicherheit und Verträglichkeit

- In verschiedenen klinischen Studien zeigte Melflufen ein konsistentes Sicherheitsprofil [9–11].
- Häufigste Grad 3/4 Nebenwirkungen [9, 10]:
Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämien
 - Gehen i. d. R. nicht mit schweren Blutungen oder Infektionen einher
 - mit Dosismodifikationen beherrschbar
- Häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkung: Pneumonien [9, 10]
- In der Zulassungsstudie HORIZON traten weder Alopecie noch periphere Neuropathie (PNP) unter Melflufen+Dexamethason auf [10].

	Woche 1, Tag 1	Woche 2, Tag 8	Woche 3, Tag 15	Woche 4, Tag 22	Zyklusende, Tag 28
Melflufen empfohlene Anfangsdosis 40 mg (Patienten < 60 kg 30 mg) an Tag 1 im 28-Tages-Zyklus					Anwendung bis Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität
Dexamethason 40 mg oral (Patienten ≥ 75 Jahre 20 mg) 1 $\times$ /Woche					



Melflufen als Infusion über peripher- oder zentralvenösen Zugang



Dexamethason oral

► **Abb. 1** Dosierungsschema + Dosisanpassung f. Melflufen und Dexamethason. Abb. basiert auf Daten aus [1].

► **Tab. 1** Dosisanpassung von Melflufen bei Nebenwirkungen. Tab. basiert auf Daten aus [1].

Dosierung	Dosis für Patienten > 60 kg	Dosis für Patienten ≤ 60 kg
Standard-Dosis	40 mg	30 mg
1. Dosis-Reduktion	30 mg	20 mg
2. Dosis-Reduktion	20 mg	15 mg
3. Dosis-Reduktion	15 mg	absetzen
	absetzen	



Thieme

Randomisierte Phase-III-Studie OCEAN: Primärer Studienendpunkt PFS erreicht (►Abb. 2) [9]

ITT-Population: Signifikant verbessertes mPFS vs. Vergleichsarm (Pom+Dex):

6,8 vs. 4,9 Mon. (KI: 5–8,5 | 4,2–5,7)

Non-ASCT Patient*innen mit gutem Ansprechen auf eine ASCT (Progressionsfreiheit nach ASCT $\geq$ 36 Mon.) profitieren am stärksten von einer Therapie mit Melflufen.

Lebensqualität

- Studien HORIZON und OCEAN: Trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums konnte insgesamt ein **Erhalt der Lebensqualität (HRQoL)** unter Therapie mit Melflufen+Dexamethason gezeigt werden [9, 10, 12]

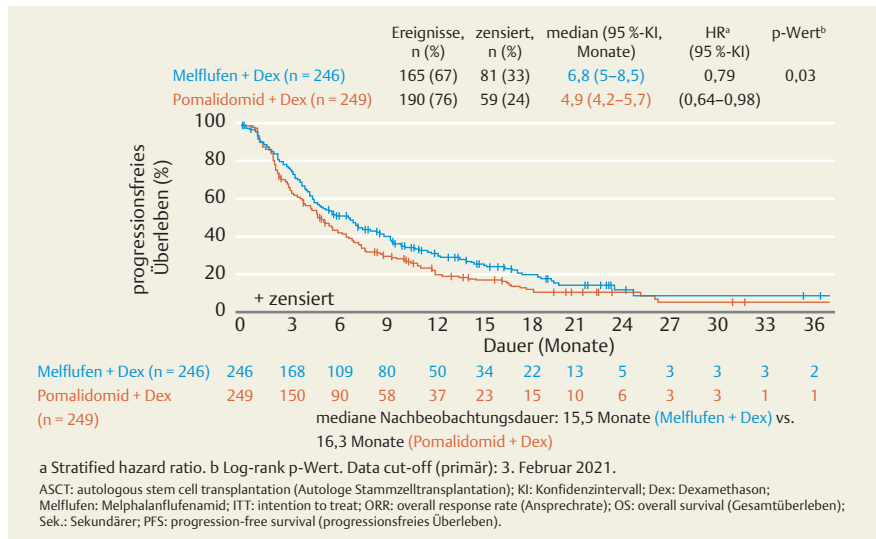
Literatur

- [1] Fachinformation Pepaxti, Stand: Februar 2024
- [2] Chauhan D et al. Clin Cancer Res 2013; 19 (11): 3019–3031
- [3] Wickström M et al. Oncotarget 2017; 8(39): 66641–66655
- [4] Wickström M et al. Biochem Pharmacol 2010; 79 (9): 1281–1290
- [5] Westermark U et al. Bichem Biophys Res Commun 2023; 656: 122–130
- [6] Gullbo J et al. J Drug Target 2003; 11 (6): 355–363
- [7] Ray A et al. Br J Haematol 2016; 174 (3): 397–409
- [8] Mateos MV et al. ASH 2020. Poster #3237
- [9] Schjesvold FH et al. Lancet Haematol 2022; 9: e98–110
- [10] Richardson PG et al. J Clin Oncol 2021; 39: 757–767
- [11] Sonneveld P et al. Clin Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2023; 23 (9): 687–696
- [12] Larocca A et al. British J of Haematol 2022; 196: 639–648
- [13] Richardson PG et al. Blood Cancer J 2018; 8: 109

Medikamentenhinweis

Pepaxti 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Melphalanflufenamid. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Melphalanflufenamid (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Saccharose. **Anwendungsgebiete:** Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mind. 3 Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. • Stillzeit. **Nebenwirkungen:** *sehr häufig* ($\geq 1/10$): Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Fieber, Ermüdung, Asthenie; *häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Sepsis, febrile Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hyperurikämie, Kopfschmerzen, Schwindel, tiefe Venenthrombose, Hämatom, Belastungsdyspnoe, Nasenbluten, Erbrechen; *gelegentlich* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): septischer Schock, Myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute myeloische Leukämie (AML), Lungenembolie. **Verkaufsabgrenzung:** Zytotoxisch: Verschreibungspflichtig – Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC- Code: L01AA10. **Pharmazeutischer Unternehmer/Inhaber der Zulassung:** Oncopeptides AB (publ), Luntmakargatan 46, 11137 Stockholm, Schweden. **Warnhinweise:** Zytotoxisch: vorsichtig handhaben. **Weitere Informationen:** Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). **Stand:** Februar 2024



► **Abb. 2** OCEAN – Signifikanter PFS-Vorteil für Melflufen+ Dex vs. Pomalidomid + Dex. in der ITT-Studienpopulation. Abb. basiert auf Daten aus [9].

FAZIT (AUS HORIZON10):

„[...] Melflufen has the potential to be an important therapeutic option in RRMM by providing a novel mechanism of action, clinically meaningful efficacy, and manageable safety when combined with dexamethason in heavily pretreated patients“ [10, 13].

Impressum

THERAPIE • CARD Melphalanflufenamid | Melflufen

Eine Sonderpublikation unterstützt von Oncopeptides GmbH, München.



Für den Verlag: Jennifer Kurz, Stuttgart
 Redaktionelle Mitarbeit: Dr. Reimund Tauer, Holzkirchen
 Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden.

© 2024. Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Druckprodukt mit finanziellem Klimabeitrag
 ClimatePartner.com/12585-2410-103

