



Prof. Dr. med. Monika Engelhardt, Freiburg

Melflufen beim fortgeschrittenen Multiplen Myelom: Erweiterte Therapieoption mit der Möglichkeit zum Substanzklassen-Wechsel

Interview mit Prof. Dr. med. Monika Engelhardt, Oberärztin Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Leiterin des Myelom-Zentrums ITZ/UKF und CCCF, Universitätsklinikum Freiburg

Melflufen, ein first-in-class Peptid-Wirkstoff-Konjugat, hat sich in klinischen Studien als wirksam, sicher und Lebensqualitäts-erhaltend erwiesen. Die i.v. zu verabreichende, alkylierende Substanz überzeugt v.a. durch einfaches Therapiemanagement und bietet die Möglichkeit für einen Substanzklassen-Wechsel beim fortgeschrittenen Multiplen Myelom.

» Frau Prof. Dr. Engelhardt, wie definieren Sie in Ihrer Klinik das Therapieziel speziell für alte oder ältere Patient:innen mit Multiplem Myelom (MM)?

Bei der Bewertung des Alters interessiert uns heute mehr das biologische als das numerische Alter. Zur Objektivierung verwenden wir in Freiburg (und anderswo) zusätzlich routinemäßig den Risikoscore „Revised Myeloma Mobility Index“ (R-MCI; www.myelomacomorbidityindex.org), der dann in die Therapieempfehlungen einfließt. Unser Ziel ist es in diesem Setting, bei guter Wirksamkeit vor allem Nebenwirkungen bestmöglich zu vermeiden bzw. zu reduzieren und damit auch einer Unzufriedenheit der Betroffenen und einer unnötig schlechten Lebensqualität vorzubeugen.

» Eine Therapieoption beim rezidierten/refraktären (r/r) MM stellt ab der 4. Therapielinie Melflufen dar. Können Sie uns eine typische Kasuistik hierzu aus Ihrer Klinik darstellen?

Wir haben Melflufen z.B. bei einer Patientin eingesetzt, die mit 62 Jahren für ein seit vielen Jahren bestehendes r/r MM noch vergleichsweise jung ist. Die Melflufen-Therapie dauert bei ihr bis heute an, und das mit gutem Erfolg. Sie ist trotz der langen Laufzeit ihres Myeloms immer noch sehr fit, allen Myelom-Therapieoptionen gegenüber sehr aufgeschlossen und therapiemotiviert. Sie wurde intensiv behandelt, u.a. mit

einer autologen und allogenen Stammzelltransplantation (letzteres aufgrund ihres jungen Alters, der ungünstigen Zytogenetik bzw. des MM-Risikoprofils und nicht zuletzt wegen ihrer Fitness). Bei erneutem Progress (PD) wurde sie im Rahmen einer Studie (TRIMM-2) mit Daratumumab-Talquetamab als bispezifische Antikörper-Therapie (BITE) behandelt. Bei daraufhin erneut eingetretener PD wurde sie darauf mit CAR-T-Zellen therapiert – erwähnenswert ist dabei, dass dieses Vorgehen eine Sequenz darstellt, die außerhalb dieser Studie auch gerne andersherum angewendet wird. Nach einem erneut auftretenden Progress erhielt sie dann Melflufen und hat auf diese Therapie bis heute gut angesprochen. Dazu fällt mir ein „Bonmot“ bzw. Tipp von einem Myelom-Experten ein: „Beim r/r MM sollte man auch immer wieder an chemotherapeutisch wirksamen Substanzen denken“.

» Wo würden Sie Melflufen im therapeutischen Spektrum generell einordnen?

Aktuell besteht die Zulassung für Melflufen beim r/r MM ab der 4. Therapielinie. Vorher haben Patient:innen also häufig 3-fach-Substanzkombinationen, sog. Triplets, oder 4-fach-Substanzkombinationen, sog. Quadruplets, aber auch Immuntherapien wie CAR-T-Zellen und BITEs erhalten. Irgendwann können diese Patient:innen aber auch darauf refraktär werden oder sind für

CAR-T-Zellen und BITEs nicht mehr geeignet, und dann werden Substanzen mit Wirksamkeit bei Therapie-fähigen und gewillten Patient:innen benötigt, die noch oft so fit sind, dass diese Optionen gefragt und gewünscht sind. Dabei bietet sich ein Substanzklassen-Wechsel zu Melflufen gegebenenfalls an. Sind Patient:innen in Bezug auf eine CAR-T-Zell-Therapie (und/oder BITEs) noch naiv, sollte man vor einer Melflufen-Gabe abklären, ob man sich durch eine alkylierende Therapie nicht die spätere Option für eine erfolgreiche CAR-T-Zell-Apherese verbaut.

» Was ist für Sie die hervorstechendste Produkteigenschaft von Melflufen?

Melflufen ist einfach anzuwenden und zu verabreichen. Es verfügt über eine Basisdosierung von 40 mg. Die i.v.-Gabe ist in der Praxis ebenfalls vorteilhaft, insbesondere da mittlerweile die zentral- und peripher-venöse Gabe zugelassen ist. Die Infusionsdauer beträgt lediglich 30 Minuten, was vergleichsweise kurz und damit sehr Patient:innen-zentriert ist. Trotzdem bleibt die Applikation aber in der Hand des Therapeuten bzw. der Therapeutin, der den oder die Patient:in dabei regelmäßig mit 4-wöchigem Abstand (Gabe von Melflufen 1 x 40 mg alle 28 Tage) sehen kann. Er bzw. sie kann dabei die i.v.-Therapie sehr gut steuern und adjustieren, was manchmal sogar besser funktioniert als bei einer rein oralen Verabreichung.

Generell wird Melflufen gut vertragen, auch wenn es nach unserer Erfahrung gelegentlich Zytopenien verursacht. Diese stellen für uns Hämatoonkolog:innen aber selten ein echtes Problem dar. Dennoch sollte man sich mit dieser Nebenwirkung auskennen und sie zu managen wissen. Hierzu, sowie zu allen anderen Therapieoptionen und auch zur Anwendung von Melflufen, haben wir in dem von uns herausgegebenen „Blauen Buch“ zahlreiche praxisnahe Informationen für Kolleginnen und Kollegen zusammengestellt: bit.ly/DasBlaueBuch-Springer.

» Gibt es Ihrer Erfahrung nach Unterschiede zwischen dem Einsatz von Melflufen in Zulassungsstudien und in der klinischen Praxis?

Meistens ist es tatsächlich so, dass die Real-world-Ergebnisse im Idealfall genau das zeigen, was in den klinischen Studien – mit allerdings deutlich strengeren Einschluss- und weiten Ausschlusskriterien in Letzteren – gezeigt wurde. Somit sind die Patient:innen in der Real-world-Praxis häufig viel herausfordernder als es Patient:innen in klinischen (Zulassungs-)Studien sind. Wir behandeln in der Praxis somit häufig Patient:innen, die unfitter sind und mehr Komorbiditäten aufweisen, die in eine klinische Studie somit nicht einschließbar gewesen wären. Wichtig ist in der Praxis zudem, dass man die Patient:innen möglichst lange in der Therapie halten kann, und dass die Praktikabilität und Tolerabilität gut sind. Auch diesbezüglich weist Melflufen ein vorteilhaftes Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil auf.

» Spielt für Sie in der Praxis ein Substanzklassen-Wechsel bei r/r MM-Patient:innen mit Melflufen eine Rolle?

Bei uns Kliniker:innen hat sich der Substanzklassen-Wechsel mittlerweile bewährt: Wenn eine Vor-Therapie nicht mehr wirksam ist, hat besonders bei deutlichem Progress der Substanzklassen-Wechsel eine hohe Attraktivität für den Arzt oder die Ärztin, aber auch für die Patient:innen, da hiermit im Idealfall erwirkt wird, dass die Myelom-Resistenz überwunden wird und die

Myelom-Erkrankung wieder auf die Rezidivtherapie anspricht. In der Praxis wird dieses somit bei PD durchgeführt und mit Melflufen erweitern sich in diesen Settings unsere Therapieoptionen – was für uns wichtig ist.

» Wo hat Melflufen in der Versorgungssituation in Deutschland seinen Platz?

Ich sehe die Substanz tatsächlich besonders in der Therapie durch den niedergelassenen Hämatoonkolog:innen. Es kommt bei der Wahl der nächsten Rezidiv-Therapielinie immer darauf an, zu wissen: Was hatten die Patient:innen schon in ihren Therapieabfolgen, mit welchem Ansprechen, wie lange erhalten und welche Nachfolgetherapien stehen überhaupt noch zur Verfügung? Dabei spielt bei Melflufen auch die Einfachheit der Anwendung eine Rolle, und ebenfalls der Erhalt der Lebensqualität, die man unter Melflufen oft besser erhalten kann, als das unter anderen Rezidiv-Therapieoptionen der Fall sein kann.

» Gibt es Patient:innen, bei denen Sie Melflufen innerhalb der Zulassung eher früher als später einsetzen würden?

Es gibt Patient:innen, die sagen: „Ich möchte nicht stationär in die Klinik kommen und auch kein Step-up-dosing erhalten.“ Es gibt somit Patient:innen, die sich nicht vorstellen können, dass CAR-T-Zellen abgesammelt werden, dass sie nochmal konditioniert werden und dann 14 Tage in der Klinik sind. Zum Beispiel für solche Patient:innen stellt Melflufen eine Alternativoption dar, die man dann besprechen kann. Und in der Diskussion mit den Patient:innen spielt immer auch die zu erwartende Lebensqualität eine wichtige Rolle.

Drei weitere für mich wichtige Punkte in Bezug auf eine partizipative Entscheidungsfindung *pro* Melflufen möchte ich hier anbringen: Die Patient:innen möchten reisen, haben also die Zeit für andere Therapien nicht. Die Patient:innen leiden unter Infektionen oder weisen ein erhöhtes Infektionsrisiko auf, die eine andere Therapie erschweren/unmöglich machen. Oder die Patient:innen möchten bei der niedergelassenen Kollegin oder beim

niedergelassenen Kollegen zwingend weiterbehandelt werden und weisen keine „Zentrums-Affinität“ auf. All das können zusätzliche Argumente für eine Melflufen-Therapie sein. Auch wenn die Patient:innen nur „locker angebunden“ sein möchten und einen gewissen Freiheitsdrang haben, wird man mit diesen besprechen, ob man alle möglichen r/r MM-Therapien (inkl. Immuntherapieoptionen) zwingend durchführen will. Wir in der Hämatoonkologie und speziell beim MM haben oft viele gute, verschiedene Therapieoptionen, die wir gern mit unseren Patient:innen, den zuweisenden Kolleg:innen und im Myelom-Tumorboard diskutieren, um die bestmögliche Lösung für die Patient:innen zu finden.

» Wie sieht für Sie demnach der/die ideale Melflufen-Patient:in aus?

Der oder die ideale Patient:in für eine Melflufen-Therapie ist für mich älter und in einer hämatologischen Praxis gut versorgt. Er oder sie wünscht ein einfaches r/r MM-Therapieregime, schätzt die i.v.-Gabe und wünscht den Erhalt der Lebensqualität. Gemeinsames Therapieziel wird somit sein, die Myelom-Erkrankung zu stabilisieren.

» Welche Tipps würden Sie Kolleginnen und Kollegen geben, die zum ersten Mal Melflufen anwenden möchten?

Ich würde sagen: Schauen Sie in unser „Blaues Buch“ (zum Beispiel unter: bit.ly/DasBlaueBuch), in dem man ab der für 2025/26 geplanten 9. Auflage ausführliche Informationen zu Melflufen finden wird (für ChemoCompile-Nutzer sind diese nach Update sofort verfügbar). Darin wird sich alles wiederfinden, was man auch als Therapieprotokoll den Betroffenen erklären und mitgeben kann. Häufig sehr gut informierte Myelom-Patient:innen schätzen dies sehr und können dann noch Therapieadhärenz der Therapiedurchführung positiv mitgestalten und unterstützen.

Frau Prof. Dr. Engelhardt, herzlichen Dank für Ihre Zeit und für die Einblicke in die Therapie mit Melflufen beim MM.

Dieser Beitrag wurde unterstützt von Oncopeptides