

Im Vergleich zu den bisher vorliegenden Studiendaten sehen unsere eigenen Real-World-Daten zum Einsatz von Melflufen bei Patient*innen mit r/rMM ermutigend und vorteilhaft aus



Prof. Paul G. Richardson, M.D.
Leiter des klinischen Programms und Direktor der klinischen Forschung, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, RJ Corman Professor of Medicine, Harvard Medical School Dana-Farber Cancer Institute, Brigham Cancer Center Boston, USA

Was ist die größte Stärke und der wichtigste klinische Nutzen von Melflufen bei der Behandlung des Multiplen Myeloms?

Melflufen ist ein Peptid-Wirkstoff-Konjugat (PDC), das sich von anderen neuartigen Wirkstoffen zur Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms (r/rMM) unterscheidet. Die Substanz ermöglicht nach gerichteter Diffusion durch die Zellmembran die optimierte Freisetzung von alkylierenden Wirkkomponenten in der Myelomzelle. Melflufen ist v.a. bei stark vorbehandelten Patient*innen wirksam und zeigt eine vergleichsweise geringe Toxizität. Als Infusionspräparat wird es im Allgemeinen gut vertragen.

Was bedeutet das neuartige Wirkprinzip von Melflufen für die klinische Praxis?

Wir haben sowohl in kontrollierten Studien wie auch im klinischen Alltag in einer großen Patient*innenkohorte eine gute klinische Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil gesehen. Der wichtigste Aspekt ist meines Erachtens, dass Melflufen bei Triple-Class-Refraktärität (TCR) wirksam ist, also bei Patient*innen, die bereits einen Proteasom-inhibitor (PI), eine immunmodulatorische und eine Antikörper-basierte Therapie erhalten haben. Bei diesen Patient*innen bietet Melflufen einen neuartigen Wirkmechanismus mit räumlich begrenzter, gesteigerter Zytotoxizität. Diese Wirkweise erinnert an das «Trojanische Pferd», um es mit den Worten meines Kollegen Dr. Peter Voorhees zu sagen. Melflufen ist stark lipophil, was wichtig ist, da z. B. konventionelles Melphalan lipophob ist und eine Anreicherung im fetthaltigen Knochenmark-Milieu hier deutlich schwieriger ist. Melflufen hingegen ist ein lipophiles Peptid-Wirkstoff-Konjugat, das selektiv von Aminopeptidasen und Esterasen hydrolysiert wird, die in Tumorzellen überexprimiert sind. Dadurch wird die Anreicherung des Wirkstoffs in Myelomzellen maximiert und die Fähigkeit, Apoptose zu

induzieren, optimiert. In der HORIZON-Studie konnte bei hochrefraktären Patient*innen für Melflufen eine klinische Nutzenrate von etwa 35 bis 40% und eine Gesamtansprechrate von etwa 30% gezeigt werden. Ermutigend war zudem die beeindruckende Aktivität mit 25% Ansprechrate bei Patient*innen mit extramedullärer Erkrankung (EMD). EMD-Patient*innen sind fast immer schwer zu behandeln. Meines Erachtens ist es daher von entscheidender Bedeutung, dass Melflufen als Therapieoption für diese generell gefährdetere Population verfügbar ist.

In klinischen Studien wurden Thrombozytopenien und Neutropenien beobachtet. Welche Toxizität sehen Sie in der täglichen klinischen Praxis?

Ich denke, dass eine begleitende Gabe von G-CSF entscheidend ist und in der Regel eine behandlungsbedingte Neutropenie verhindern kann. Was die Thrombozytopenie betrifft, so haben wir in unserer eigenen Praxis keine signifikanten Blutungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Melflufen beobachtet. Die Nebenwirkungen können jedoch bei vorangegangener Stammzelltransplantation ausgeprägter sein, und insbesondere, wenn das Intervall nach der Transplantation relativ kurz ist. Im Allgemeinen haben sich die Nebenwirkungen als sehr gut handhabbar erwiesen, und das, obwohl die hier betrachtete Population in der Regel stark vorbehandelt ist.

Ein wichtiger Aspekt aus Patient*innensicht ist, dass wir bei Melflufen keine Neuropathie, keine Kardiotoxizität und bemerkenswerterweise auch keine Alopecie beobachten. Die Infektionsraten sind niedrig, nicht zuletzt, weil unter der Anwendung keine signifikante Mukositis auftritt. Wenn Sie also an einen älteren Patienten denken, der zuvor Len/Dex, eine CD38-Mab-basierte* Therapie sowie Bortezomib und andere Wirkstoffe erhalten hat, ist Melflufen/Dex in Anbetracht all dieser Faktoren eine attraktive Option als Folgetherapie.

Wo sehen Sie die Rolle von Melflufen in der Therapiesequenz beim Multiplen Myelom?

Ich denke, dass ein möglichst früher Einsatz innerhalb der zugelassenen Indikation sinnvoller ist als ein später. Man sollte Melflufen nicht als «letztmögliche Behandlungsoption» betrachten. Meines Erachtens ist es umso besser, je früher der Wirkstoff innerhalb der Zulassung ein-

gesetzt wird. In diesem Zusammenhang ist auch wichtig zu erwähnen, dass Melflufen eine sinnvolle Salvage-Strategie sein kann, wenn eine CAR-T- und/oder eine BCMA-basierte Therapie mit einem bispezifischen Antikörper versagt hat.

Wie sieht Ihrer Meinung nach der «perfekte» Melflufen-Patient aus?

Es ist wahrscheinlich ein älterer, gegebenenfalls immungeschwächter Patient bzw. Patientin, der bzw. die von einer optimierten alkylierenden Therapie mit relativ geringer Toxizität profitieren kann. Außerdem benötigt man eine Substanz wie Melflufen vor allem dann, wenn der/die Patient*in eine extramedulläre Erkrankung aufweist. Aber natürlich ist es kein Medikament nur für Ältere, es kann auch bei jüngeren Patient*innen eingesetzt werden.

Sehen Sie Unterschiede zwischen Studiendaten und Ihren praktischen Erfahrungen?

In unserer jüngsten Kohortenstudie mit elf auswertbaren Patient*innen aus der Praxis konnten wir erfreulicherweise eine 55-prozentige Ansprechrate feststellen, darunter eine komplette Remission. Wir sehen auch Wirksamkeit bei einer zytogenetischen Hochrisikopopulation, einschließlich Patient*innen mit del(17p)-Mutation. Und das alles bei sehr überschaubarer Toxizität. Insbesondere del(17p) ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert, was die Wirksamkeit in dieser Population sehr relevant macht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir eine höhere Ansprechrate sehen als in klinischen Studien wie HORIZON, was sehr ermutigend ist.

* Mab: Monoklonaler Antikörper

Impressum

Im Vergleich zu den bisher vorliegenden Studiendaten sehen unsere eigenen Real-World-Daten zum Einsatz von Melflufen bei Patient*innen mit r/rMM ermutigend und vorteilhaft aus

PharmaForum in
ONCOLOGY RESEARCH AND TREATMENT 47 | 11 | 24

© 2024 by S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH
Schnewlinstraße 12
79098 Freiburg, Deutschland

Mit freundlicher Unterstützung durch Oncopeptides

Verlag, Herausgeber, Redaktion und Verlagsgeschäftsführung übernehmen keine Verantwortung für den Inhalt dieser Rubrik.

DE-MA-00033

Pepaxti® beim Multiplen Myelom
ab der 4. Therapielinie*



Beeindruckende Wirksamkeit, überzeugendes Sicherheitsprofil^{1,2}



Mehr zu Pepaxti®
erfahren Sie auf [pepaxti.de](https://www.pepaxti.de)

* Pepaxti® ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei 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.

1. Richardson PG, et al. J Clin Oncol 2021; 39: 757 – 767. 2. Schjesvold FH, et al. Lancet Haematol 2022; 9: 98 – 110.

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. **Anwendungsbereiche:** Pepaxti® ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei 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 (≥ 1/10): Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Fieber, Ermüdung, Asthenie; häufig (≥ 1/100, < 1/10): Sepsis, febrile Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hyperurikämie, Kopfschmerzen, Schwindel, tiefe Venenthrombose, Hämatom, Belastungsdyspnoe, Nasenbluten, Erbrechen; gelegentlich (≥ 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:** Oncoceptides 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: November 2023