

Melflufen (Pepaxti®)

Eine innovative Therapieoption beim triple-class-refraktären Multiplen Myelom

Assoc.-Prof.ⁱⁿ PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Maria Krauth von der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Hämatologie und Hämostaseologie, MedUni Wien, im Interview über ihre klinischen Erfahrungen mit Melflufen und dessen Einsatzmöglichkeiten.

Welche Faktoren spielen für Sie bei der Therapieentscheidung ab der 4. Behandlungslinie bei Patient:innen mit triple-class-refraktärem Multiplem Myelom eine Rolle?

Entscheidend sind v.a. therapieassoziierte Aspekte: Welche Therapien wurden bereits durchgeführt? Wie war das Ansprechen? Welche Substanzklassen zeigen keine Wirkung mehr? Die Behandlung von triple-class-refraktären Patient:innen ist besonders herausfordernd, da alle drei etablierten Therapiesäulen – immunmodulierende Substanzen (IMiDs), CD38-Antikörper und Proteasom-Inhibitoren (PIs) – nicht mehr zur Verfügung stehen. Für diese Patient:innen sind innovative Wirkmechanismen erforderlich. Derzeit stehen neue Therapieansätze wie bispezifische Antikörper (BsMAbs), CAR-T-Zell-Therapien, Antibody-Drug-Konjugate (ADCs) oder das First-in-Class-Medikament Melflufen, ein Peptid-Drug-Konjugat, zur Verfügung. Zudem spielen patientenassoziierte Faktoren wie Performance Status (PS), Alter und Komorbiditäten eine wichtige Rolle. Unterschiedliche Therapieformen können verschiedene Nebenwirkungen hervorrufen, was individuell berücksichtigt werden muss. Auch krankheitsassoziierte Faktoren wie die Aggressivität und das Befallsmuster der Erkrankung – etwa extramedulläre Manifestationen oder nur eine Knochenbeteiligung – sind zu berücksichtigen.

Welche Rolle spielt das Alter der Patient:innen für die Therapieentscheidung?

Mittlerweile ist das Alter kaum noch ein Ausschlusskriterium für eine bestimmte Therapieform. Viele Patient:innen über 70 Jahre sind noch fit und belastbar. Auch über 80-Jährige können von modernen Immuntherapien profitieren,

da diese hochwirksam sind. Entscheidend ist jedoch die sorgfältige Einschätzung der Komorbiditäten und die Frage, ob die Patient:innen die potentiellen Nebenwirkungen der neuen Medikamente tolerieren können und wollen. Ein Beispiel ist das hohe Infektionsrisiko: Immuntherapien schwächen das Immunsystem, weshalb oft eine kontinuierliche Versorgung mit Immunglobulinen erforderlich ist, um das Immunsystem zu stärken. Die Therapieentscheidung erfordert daher eine Abwägung: Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten, und was kann den Patient:innen individuell zugemutet werden? Dahingehend ist das Alter ein Faktor. Ältere Patient:innen weisen häufiger Komorbiditäten auf. Mit zunehmendem Alter besteht das Therapieziel darin, möglichst wenig Nebenwirkungen zu haben. Wichtig ist, dass die Patient:innen dauerhaft auf einer Therapie bleiben, ohne dass es zu häufigen Unterbrechungen kommt. Die Wirksamkeit einer Behandlung ist dann gegeben, wenn diese kontinuierlich und an das Leben der Patient:innen angepasst verabreicht wird.

Was ist Ihr primäres Therapieziel bei älteren Patient:innen mit triple-class-refraktärem Multiplem Myelom, die einigermäßen fit sind und einen ausdrücklichen Therapiewunsch haben?

Besonders bei älteren Patient:innen steht die Lebensqualität im Vordergrund. Ältere Patient:innen können bereits durch Komorbiditäten eingeschränkt sein. Das Therapieziel ist daher nicht zwingend eine Komplettremission oder ein tiefes Ansprechen, das mit einem aggressiven Therapieansatz und möglichen Nebenwirkungen und/oder Komplikationen ein-



Assoc.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Maria Krauth
Abteilung Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

FOTO: GREGOR SCHWEINESTER

hergeht. Vielmehr möchte ich bei diesen Patient:innen mit einer gut verträglichen Therapie eine stabile Krankheitskontrolle erreichen, Komplikationen vermeiden und die Lebensqualität erhalten oder verbessern. Denn eine gute Lebensqualität wirkt sich positiv auf die Therapieadhärenz aus, wodurch wiederum eine kontinuierliche Behandlung gewährleistet wird. Diese Kontinuität trägt wesentlich zu einem verbesserten klinischen Outcome bei.

Melflufen ist ein Peptid-Drug-Konjugat, bestehend aus einer alkylierend wirkenden Substanz und einem Peptid-Anteil. Was zeichnet Melflufen aus Ihrer Sicht aus?

Die galenische Formulierung von Melflufen ist äußerst innovativ. Dank seiner lipophilen Struktur dringt die Substanz leicht in Myelomzellen ein. Im Zellinneren entfaltet Melflufen gezielt seine toxische Wirkung, was zum Zelltod führt. Dieser Wirkmechanismus ermöglicht eine vielfach gesteigerte Wirksamkeit im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie, wodurch geringere Dosen ausreichen und typische Nebenwirkungen, wie z.B. Haarausfall oder Durchfall, wegfallen. Aufgrund der lipophilen Struktur ist Melflufen unabhängig vom Vorhandensein bestimmter Oberflächenmoleküle. Ein weiterer Vorteil von Melflufen ist, dass die Wirksamkeit unabhängig von Mutationen ist, auch Resistenzmechanismen fallen weg. Im Gegensatz zu Immuntherapien, die das Immunsystem

stark beeinflussen, hat Melflufen keinen Einfluss auf das Immunsystem und verursacht keine immunglobulinbedingten Nebenwirkungen. Durch diese spezielle Wirkweise unterscheidet sich Melflufen von anderen Therapeutika und stellt gerade für triple-class exposed/refractory Patient:innen eine wertvolle Therapieoption dar. Ich sehe Melflufen als zusätzliche Therapiesäule. Durch die verbesserte Zusammensetzung, Galenik und Struktur von Melflufen können Myelomzellen gezielt abgetötet werden, bei gleichzeitig reduzierter toxischer Dosis. Das heißt: gesteigerte Wirksamkeit bei geringerer Toxizität.

Haben Sie bereits praktische Erfahrungen mit Melflufen gesammelt? Wenn ja, wie ist Ihr Eindruck, und wie würden Sie die Substanz in Ihr therapeutisches Spektrum einordnen?

Ja, ich habe bereits Patient:innen mit Melflufen behandelt und konnte schon Langzeiterfahrungen sammeln. Einige Patient:innen haben Melflufen über ein bis zwei Jahre erhalten – eine bemerkenswert lange Zeit in diesem Behandlungssetting. Die Patient:innen waren älter und hatten alle verfügbaren Therapien ausgeschöpft. Trotzdem konnte mit Melflufen über einen vergleichsweise langen Zeitraum eine stabile Krankheitskontrolle bei hoher Lebensqualität erreicht werden.

Ich bin von der Substanz überzeugt, insbesondere weil sie sehr patientenfreundlich ist. Melflufen wird einmal im Monat ambulant als kurze Infusion verabreicht. Dadurch entfallen lange Krankenhausaufenthalte, was die Patient:innen sehr schätzen und was zusätzlich ökonomische Vorteile bietet. Auch die Applikation ist einfach. Das Sicherheitsprofil von Melflufen ist günstig und beschränkt sich auf hämatologische Nebenwirkungen wie Anämie, Thrombopenie oder Neutropenie. Diese sind für Onkolog:innen gut handhabbar und werden von den Patient:innen meist kaum bemerkt. In seltenen Fällen sind Wachstumsfaktoren erforderlich. Insgesamt wird Melflufen von den Patient:innen gut vertragen und auch aufgrund seines komfortablen Anwendungsschemas geschätzt.

Wodurch unterscheidet sich Melflufen Ihrer Meinung nach von anderen Substanzen, die in der beschriebenen Behandlungssituation eingesetzt werden können?

BsMAbs und CAR-T-Zellen haben einen starken Einfluss auf das Immunsystem. Unter BsMAbs entwickeln etwa zwei Drittel der Patient:innen Infektionen, davon rund die Hälfte vom Grad 3–4, was häufig eine Hospitalisierung erfordert. Für ältere Patient:innen stellt dies ein besonderes Risiko dar, da schwere Infektionen wie Lungenentzündungen lebensbedrohlich sein können. Im Gegensatz dazu treten typische Immuntherapie-Nebenwirkungen wie Hypogammaglobulinämie, Zytokinfreisetzungssyndrom oder Neurotoxizitäten unter Melflufen nicht auf. Abgesehen von hämatologischen Nebenwirkungen sind unter Melflufen keine schwer erkennbaren oder multifaktoriellen Nebenwirkungen zu erwarten, die durch das Immunsystem ausgelöst werden. Ein weiterer Vorteil von Melflufen ist die Unabhängigkeit von einem intakten Immunsystem, was die Substanz besonders auch in späteren Therapielinien effektiv macht. BsMAbs und CAR-T-Zellen hingegen entfalten ihre Wirkung nur dann optimal, wenn ein halbwegs funktionsfähiges Immunsystem vorhanden ist – was in späteren Linien und zum Teil bei höherem Alter oft nicht mehr gegeben ist. Darüber hinaus erfordert die Anwendung von BsMAbs und CAR-T-Zellen ein gewisses soziales Umfeld sowie die Nähe zu einem Krankenhaus, um potenzielle Komplikationen rasch erkennen und behandeln zu können. Diese Anforderungen entfallen bei der Anwendung von Mel-flufen.

In welcher therapeutischen Situation bzw. in welcher Therapielinie sehen Sie den bevorzugten Einsatz von Melflufen? Wie würden Sie diese Einordnung begründen?

Ich sehe den Einsatz von Melflufen in einer späteren Therapielinie bei Patient:innen, die triple-class oder penta-drug-refraktär sind. In multidrug-refraktären Situationen, typischerweise nach der

dritten Therapielinie, stellt Melflufen eine wertvolle Therapieoption dar.

Wie beurteilen Sie den Einsatz von Melflufen NACH einer Therapie mit BsMAbs und/oder CAR-T-Zellen? Haben Patient:innen in dieser Situation i.d.R. noch einen ausgeprägten Therapiewunsch?

Melflufen ist grundsätzlich für den Einsatz nach diesen Therapien geeignet, da die Substanz einen ganz anderen Wirkmechanismus aufweist und das Immunsystem nicht beeinflusst. Patient:innen haben in der Regel auch in diesen Situationen einen klaren Therapiewunsch – insbesondere wenn die Lebensqualität durch die Behandlung nicht beeinträchtigt wird. Der Therapiewunsch schwindet meist erst, wenn sich Patient:innen in der Terminalphase der Erkrankung befinden.

Welche Patient:innen eignen sich Ihrer Meinung nach optimal für eine Behandlung mit Melflufen?

Melflufen eignet sich für Patient:innen, die die gängigen Therapiesäulen durchlaufen haben und auf diese refraktär sind. Dazu gehören auch Patient:innen, die bereits moderne Immuntherapien wie BsMAbs und CAR-T-Zellen erhalten haben. Melflufen eignet sich besonders für ältere Patient:innen, die Wert auf eine unbeeinträchtigte Lebensqualität legen und einen möglichst normalen Alltag haben möchten, ohne häufig ins Krankenhaus zu müssen. Melflufen ist auch geeignet für Patient:innen, die nur eingeschränkten Zugang zu einem unterstützenden sozialen Umfeld haben, da nicht mit unerwarteten Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Für Melflufen sehe ich kaum Einschränkungen: Die Patient:innen können auch Komorbiditäten aufweisen, was bei älteren Patient:innen häufig vorkommt. Außer Blutbildveränderungen sind keine wesentlichen Nebenwirkungen zu erwarten. Selbst ein eingeschränkter Performance-Status ist keine Kontraindikation, sondern vielmehr eine Situation, in der Melflufen besonders geeignet sein kann. ■

Mit freundlicher Unterstützung von Oncopeptides GmbH