„Triple-class"-refraktäres Multiples Myelom

Melflufen: Effektivität und günstiges Sicherheitsprofil in fortgeschrittener Therapielinie

Seit August 2022 erweitert Melphalanflufenamid (Melflufen, Pepaxti®) das Therapiespektrum für Patient:innen mit einem fortgeschrittenen, „triple-class" refraktären Multiplen Myelom (MM). Für Erkrankte mit mehrfach refraktärer Erkrankung besteht weiterhin ein hoher Bedarf an „unverbrauchten" Therapieoptionen, die auch in späten Linien noch wirksam und gleichzeitig verträglich sind. Mit Melflufen könne dieser „medical need" nun ab der vierten Linie adressiert werden, betonten Expert:innen bei Veranstaltungen im Rahmen des 9th World Congress on Controversies in Multiple Myeloma (COMy), der Mitte Mai 2023 in Paris, Frankreich, und virtuell stattfand.

Melflufen ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit MM zugelassen, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Mittel (IMiD) und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben [1]. Im Fall einer vorangegangenen autologen Stammzelltransplantation (ASCT) sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen [1].

Melflufen – das Alkylanz der nächsten Generation

Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte sei eine Vielzahl neuer Substanzen für das MM zugelassen worden, sagte Prof. Mohamad Mohty, Paris, Frankreich. Er plädierte dennoch dafür, bewährte Substanzen nicht zu vergessen – insbesondere dann, wenn durch Weiterentwicklungen ein völlig neuer Zugang möglich werde. So blicke das Alkylanz Melphalan bereits auf eine jahrzehntelange Historie als MM-Therapeutikum zurück; seit 1983 habe die Substanz vor allem als Hochdosis-Melphalan im Umfeld der ASCT große Bedeutung erlangt. Allerdings sei die Anwendung auch mit belastenden Nebenwirkungen wie Toxizitäten im Gastrointestinalbereich, Alopezie und Sekundärmalignomen assoziiert. Mit Melflufen stehe nun ein Alkylanz der nächsten Generation zur Verfügung, das als Weiterentwicklung der bewährten, effektiven Melphalan-Therapie eine sichere Option ab der vierten Therapielinie biete.

Innovativer Wirkmechanismus

Wie Prof. Paul G. Richardson, Boston, MA/USA, erläuterte, handelt es sich bei Melflufen um ein „first-in-class"-Peptid-Wirkstoff-Konjugat (Peptide Drug Conjugate, PDC), bei dem Melphalan an das Peptid Flufenamid lipophil gebunden vorliegt. Durch das spezielle Moleküldesign sei eine zielgerichtete und lokal begrenzte, hochdosierte Alkylanzientherapie bei bestmöglicher Schonung gesunder Körperzellen möglich. Aufgrund der Lipophilie und Diffusionscharakteristika könne die Substanz schnell in die Tumorzelle eindringen, sagte Richardson. Nach Hydrolyse durch Peptidasen erfolge schließlich die Freisetzung der „zytotoxischen Payload", die nun in der Zelle „gefangen" sei und ihre Wirkung entfalten könne: die irreversible Schädigung von Tumor-DNA und die Induktion von Apoptose.

Studien zeigen Effektivität und günstiges Sicherheitsprofil

Relevant für die Zulassung von Melflufen waren die einarmige, multizentrische Phase-II-Studie HORIZON und die konfirmatorische Phase-III-Studie OCEAN [2, 3]. Laut Richardson wurden in der HORIZON-Studie bei 157 MM-Erkrankten (119 davon „triple-class"-refraktär [TCR]) mit mindestens zwei Vortherapien inklusive IMiD und PI sowie Refraktärität gegen Pomalidomid und/oder CD38-Antikörper unter Melflufen eine Gesamtansprechrate (ORR) von 29 % bei einer Ansprechdauer (DOR) von 5,5 Monaten erreicht. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag in der Gesamtpopulation bei 11,6 Monaten. Richardson betonte das gut handhabbare Verträglichkeitsprofil mit vorwiegend hämatologischen Nebenwirkungen. Es traten weder unerwartete Effekte noch die vom klassischen Melphalan bekannten Nebenwirkungen wie Alopezie oder Mukositis auf. Patient-Reported-Outcome(PRO)-Daten weisen zudem auf eine Stabilisierung der Lebensqualität der mit Melflufen behandelten Patient:innen hin.

In der OCEAN-Studie wurde Melflufen plus Dexamethason (MfDex) mit Pomalidomid plus Dexamethason (PomDex) verglichen bei 495 stark vorbehandelten MM-Erkrankten mit einer Refraktärität gegen Lenalidomid und die vorangegangene Therapie. Hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von MfDex versus PomDex (median 6,8 vs. 4,9 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,79; p = 0,032). Dieser signifikante PFS-Vorteil für MfDex ließ sich für die gesamte Studienpopulation (ITT) nicht in einen Überlebensvorteil übertragen – vielmehr zeigte sich hier ein nicht signifikanter Trend zugunsten von PomDex (20,2 vs. 24,0 Monate; p = 0,24). Laut Richardson profitierten Erkrankte ohne vorangegangene ASCT und jene mit langem rezidivfreiem Intervall ≥ 36 Monate nach der Transplantation besonders von dem Alkylanz neuer Generation (medianes PFS 9,3 vs. 4,6 Monate; HR 0,58; p = 0,0001; medianes OS 23,6 vs. 19,8 Monate; HR 0,83; 95 %-KI 0,62–1,12). Auch in dieser Phase-III-Studie überzeugte Melflufen mit günstigem Sicherheitsprofil.

In der sich an Richardsons Vortrag anschließenden Diskussionsrunde bezeichneten die anwesenden Expert:innen Melflufen als effektive Option, die mit ihrem handhabbaren Sicherheitsprofil auch und gerade älteren MM-Erkrankten > 65 Jahre in der fortgeschrittenen Rezidiv- und Refraktärsituation zugutekomme. Prof. Pieter Sonneveld, Rotterdam, Niederlande, sah einen besonderen klinischen Nutzen für nicht transplantationsgeeignete Erkrankte, die bereits zwei bis drei Therapielinien hinter sich haben und keine CAR-T-Zellen oder bispezifische Antikörper erhalten können/wollen. Dies beträfe Tausende von Erkrankten in Europa.

Dr. Claudia Schöllmann

Symposium „The evolving role of alkylating agents in multiple myeloma; from the past and present to next generation peptide drug conjugates" am 12.05.2023 sowie CME-Vortrag „From conventional alkylating agents to peptide-drug conjugates" am 14.05.2023 im Rahmen des 9th World Congress on Controversies in Multiple Myeloma (COMy) in Paris, Frankreich, veranstaltet von Oncopeptides.

Literatur

1. *Fachinformation Pepaxti®, aktueller Stand.*
2. *Richardson PG et al. J Clin Oncol. 2021;39(7):757-67.*
3. *Schjesvold FH et al. Lancet Haematol. 2022;9(2):e98-e110.*