

Neu zugelassenes Peptid-Wirkstoff-Konjugat

Melflufen – Wirksame Therapieoption bei fortgeschrittenem Multiplem Myelom

Melphalanflufenamid (auch Melflufen genannt) erweitert die Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, triple-class refraktärem Multiplem Myelom. Denn trotz Einführungen zahlreicher neuartiger Therapien in den vergangenen Jahren haben Patientinnen und Patienten mit mehrfach refraktärer Erkrankung weiterhin einen hohen Bedarf an „unverbrauchten“ therapeutischen Optionen, die auch in späteren Therapielinien noch wirksam sind und gleichzeitig ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil bieten.

Melflufen (Pepaxti®) ist in Europa seit August 2022 in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem, refraktärem Multiplem Myelom (RRMM) zugelassen. Die Patientinnen und Patienten müssen mindestens drei vorangegangene Therapielinien erhalten haben und gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulierenden Medikament (IMiD) und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär sein (triple-class refraktär, TCR) und ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patientinnen und Patienten nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) sollte die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung mindestens drei Jahre nach der Transplantation betragen haben [1, 2].

Patientengerecht therapieren

Trotz erheblicher Verbesserungen der klinischen Ergebnisse ist das MM nach wie vor unheilbar. Patientinnen und Patienten mit RRMM sind in der Regel älter (mittleres Alter

bei Diagnose: 69 Jahre), gebrechlicher und haben häufig eine oder mehrere Komorbiditäten, z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, was die Auswahl der weiteren Behandlungsmöglichkeiten deutlich einschränkt. Antikörperbasierte Therapien sind oftmals eher für fittere und jüngere Erkrankte geeignet. Grundsätzlich ist Melflufen für alle TCR-MM-Patientinnen und -Patienten ab der vierten Therapielinie geeignet – außer für solche, die nach einer vorangehenden autologen Stammzelltransplantation schnell, d. h. bereits innerhalb von 36 Monaten, progredient waren.

Wirksamkeit bei Triple-Refraktärität

HORIZON ist die einarmige, multizentrische Phase-II-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Melflufen + Dexamethason (Dex). Einschlusskriterien waren: Alter ≥ 18 Jahre, refraktär auf Pomalidomid und/oder einen CD38-Antikörper, ≥ 2 Vortherapien inklusive IMiD und PI. 119 der insgesamt 157 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

waren triple-class refraktär. Davon entsprachen 52 Patientinnen und Patienten allen Label-Kriterien. In dieser letztgenannten Gruppe ergab sich ein Gesamtansprechen (ORR) von 28,8%, eine Ansprechdauer (DOR) von 7,6 Monaten und eine Zeit bis zum Ansprechen (TTR) von 2,3 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei der TCR-Population bei 11,2 Monaten. Die HORIZON-Studie zeigte ein gut handhabbares Verträglichkeitsprofil mit vorwiegend hämatologischen Nebenwirkungen, die durch Dosismodifikationen gut beherrschbar waren. Es traten weder neue, unerwartete noch die von Melphalan bekannten Nebenwirkungen (z. B. Alopezie, Mukositis) auf [3].

Konfirmatorische OCEAN-Studie bestätigt Daten der HORIZON-Studie

Die Phase-III-Studie OCEAN verglich direkt Melflufen mit dem Standardmedikament Pomalidomid. In dieser konfirmatorischen Studie wurde Melflufen + Dexamethason (MFDex) mit Pomalidomid + Dexamethason (PomDex) bei 495 Personen mit MM auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Die Patientinnen und Patienten hatten zuvor 2–4 Therapielinien (inklusive Lenalidomid und PI) erhalten und waren refraktär auf Lenalidomid und auf die unmittelbar vorangehende Therapie. Für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte die OCEAN-Studie, dass MFDex dem Vergleichsarm PomDex beim medianen PFS signifikant überlegen war (median 6,8 Monate vs. 4,9 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,79; $p=0,032$) [4].

Personen ohne vorherige ASCT oder mit mindestens 3-jährigem Ansprechen auf eine ASCT blieben unter MFDex im Median 9,26 Monate progressionsfrei, mit einem medianen OS von 23,56 Monaten. Das PFS und OS unter PomDex betragen im Median 4,63 Monate bzw. 19,84 Monate. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war für das PFS signifikant (HR 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,44–0,76; **Abb. 1**) [4]. Auch das OS zeigte einen positiven Trend zugunsten von MFDex (HR 0,83; 95%-KI 0,62–1,12) [4].

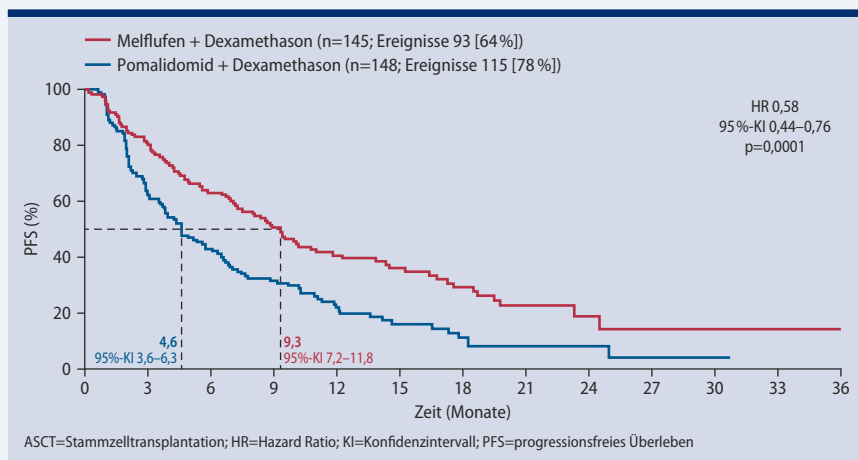


Abb. 1: Multiples Myelom: PFS der transplantationsfreien Population oder mit ≥ 3 Jahren seit ASCT unter Melflufen plus Dexamethason versus Pomalidomid plus Dexamethason (modifiziert nach [4])

Ein Vorteil für die Melflufen-haltige Therapie versus Pomalidomid + Dexamethason innerhalb der nichttransplantierten Patientenpopulation wurde insbesondere auch bei Alkylator-refraktärer Erkrankung gesehen: Hier lag das mediane PFS bei 8,3 Monaten versus 3,8 Monate und das mediane OS bei 24,3 Monaten versus 13,1 Monate [4]. Die OCEAN-Studie bestätigte auch das gute Verträglichkeitsprofil von Melflufen. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen unter MFDex versus PomDex waren Neutropenie (54 % vs. 41 %), Thrombozytopenie (63 % vs. 11 %) und Anämie (42 % vs. 18 %). Pneumonien sind mit 4%/0%/1 % versus 8%/<1%/2 % (Grad 3/4/5) die häufigsten nichtthromatologischen Nebenwirkungen. Es traten keine neuen Sicherheitssignale bzw. unerwarteten Nebenwirkungen auf [4].

Nachfolge-Studie LIGHTHOUSE zeigt Vorteil

Die randomisierte, offene Phase-III-Studie LIGHTHOUSE war als konfirmatorische Studie in Ergänzung zur OCEAN-Studie konzipiert und verglich Melflufen, Dexamethason und Daratumumab s. c. mit alleinigem Daratumumab s. c. Der primäre Endpunkt war das PFS [5]. Die Studie begann im Dezember 2020 (geplant n=240), wurde aber im Februar 2022 vorzeitig gestoppt. Zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie konnte bereits ein signifikant überlegenes PFS für den Melflufen-Behandlungsarm im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt werden (n=54; HR 0,18; p=0,0032) [5]. Die ORR war mit einem nominalen p-Wert von 0,030 überlegen und die HR für das OS betrug 0,47 (p=0,37) [5].

Die LIGHTHOUSE-Studie ist damit die zweite klinische Phase-III-Studie, die den klinischen Nutzen von Melflufen bestätigt.

Melflufen – mit „Tarnkappe“ in die Myelomzelle

Die therapeutische Herausforderung besteht darin, möglichst viel Chemotherapeutikum zielgerichtet und selektiv in die Krebszellen und möglichst wenig in andere Zelltypen zu transportieren. Melflufen setzt dabei auf das Prinzip einer „Tarnkappe“: Die Substanz besteht aus zwei unterschied-

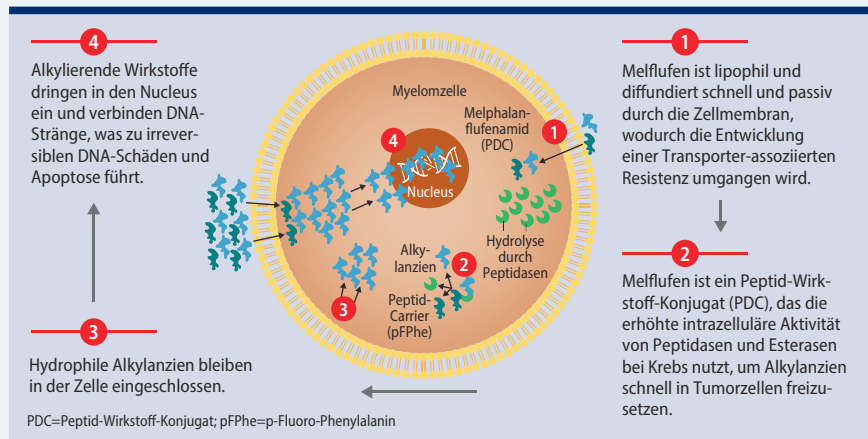


Abb. 2: Wirkmechanismus des Peptid-Wirkstoff-Konjugats Melflufen (modifiziert nach [6–11])

lichen Komponenten, die beim Eintritt in die Zelle als „Tarnung“ aneinander gebunden sind und erst innerhalb der Krebszelle freigesetzt werden:

- Der lipophile Peptidanteil ermöglicht die passive Diffusion in die Krebszelle. Hier wird die alkylierende Wirkstoffkomponente hydrolytisch durch die überexprimierten, krebspezifischen Peptidasen und Esterasen freigesetzt und das aktive Alkylanzium akkumuliert in der Tumorzelle.

- Aufgrund seines hydrophilen Charakters kann das Alkylanzium die Zelle nicht mehr verlassen und verursacht irreversible DNA-Schäden, die zur Apoptose der Tumorzelle führen (Abb. 2) [6–11].

Damit ermöglicht Melflufen eine gezielte und lokal begrenzte hochdosierte Therapie mit einem Alkylanzium. Melflufen umgeht auf diese Weise unterschiedliche Signalwege, über die Krebszellen andernfalls Resistenzen entwickeln. So verändert Melflufen die Wirkweise der alkylierenden Chemotherapie grundlegend.

Alkylanz der nächsten Generation

Melflufen bietet als Alkylanz der nächsten Generation intensiv vortherapierten MM-Patientinnen und -Patienten eine Behandlungsperspektive auch nach dem Eintreten einer Refraktärität auf die drei bekannten und am häufigsten verwendeten Substanz-

Klassen (IMiD, PI, CD38-Antikörper). Die drei klinischen Studien HORIZON, OCEAN und LIGHTHOUSE lieferten positive Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. In der konfirmatorischen OCEAN-Studie wurde mit einem signifikanten PFS-Vorteil von Melflufen + Dexamethason versus Pomalidomid + Dexamethason das primäre Studienziel erreicht. Für triple-class refraktäre Myelompatientinnen und -Patienten bietet Melflufen als Weiterentwicklung der bewährten und höchst wirksamen Alkylanzientherapie eine sichere und wirksame Therapieoption ab der vierten Therapielinie.

Literatur

1. European Medicines Agency. Pepaxti® – EPAR product information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pepaxti/pepaxti> (letzter Abruf: 24.2.2023)
2. Fachinformation Pepaxti®, Stand: September 2022
3. Richardson PG et al., J Clin Oncol 2021, 39:757–767
4. Schjesvold FH et al., Lancet Haematol 2022, 9:e98–e110
5. <https://www.oncopeptides.com/en/media/press-releases/oncopeptides-phase-3-lighthouse-study-further-confirms-clinical-benefit-of-melflufen> (letzter Abruf: 14.3.2023)
6. Zhang R et al., Drug Deliv 2019, 26:328–342
7. Ray A et al., Br J Haematol 2016, 174:397–409
8. Chauhan D et al., Clin Cancer Res 2013, 19:3019–3031
9. Wickström M et al., Invest New Drugs 2008, 6:195–204
10. Gullbo J et al., J Drug Target 2003, 11:355–363
11. Munawar U et al., Sci Rep 2019, 9:18062